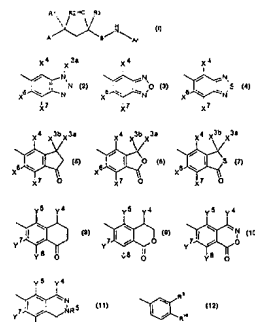




<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b> <b>C07D 249/18, A61K 31/41, C07D 271/12, 285/10, C07C 235/26, A61K 31/16, C07D 307/88, A61K 31/365, C07D 333/72, A61K 31/38, C07D 311/76, 265/02, A61K 31/535, C07D 237/32, A61K 31/50</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/54159</b>  <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 3. Dezember 1998 (03.12.98)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP98/03242  <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 2. Juni 1998 (02.06.98)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 197 23 722.3      30. Mai 1997 (30.05.97)      DE  <b>(71) Anmelder:</b> SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).  <b>(72) Erfinder:</b> LEHMANN, Manfred; Lutherstrasse 13, D-12305 Berlin (DE). SCHÖLLKOPF, Klaus; Kurstrasse 6, D-14129 Berlin (DE). STREHLKE, Peter; Droysenstrasse 10A, D-10629 Berlin (DE). HEINRICH, Nikolaus; Sponholzstrasse 8, D-12159 Berlin (DE). FRITZEMEIER, Karl-Heinrich; Rohrweihstrasse 32, D-13467 Berlin (DE). MUHN, Hans-Peter; Markgrafenstrasse 61, D-13465 Berlin (DE). KRATTENMACHER, Rolf; Am Seeschloss 3, D-13467 Berlin (DE).	<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
<b>(54) Title:</b> NON-STEROIDAL (HETERO) CYCLICALLY SUBSTITUTED ACYLANILIDES WITH MIXED GESTAGEN AND ANDROGEN ACTIVITY		
<b>(54) Bezeichnung:</b> NICHTSTEROIDALE (HETERO)ZYKLISCH-SUBSTITUIERTE ACYLANILIDE MIT GEMISCHTER GESTAGENER UND ANDROGENER WIRKSAMKEIT		
<b>(57) Abstract</b>  The invention relates to non-steroidal gestagens of general formula (I), wherein R <sup>1</sup> and R <sup>2</sup> are the same or different and stand for a hydrogen atom, a C <sub>1</sub> -C <sub>5</sub> alkyl group or a halogen atom, or together with the C atom of the chain stand for a ring with 3-7 units, R <sup>3</sup> means a C <sub>1</sub> -C <sub>5</sub> alkyl group or a partially or fully fluorinated C <sub>1</sub> -C <sub>5</sub> alkyl group, A stands for an optionally substituted mono or bi-cyclic aromatic ring, an ester group -COOR <sup>4</sup> , an alkenyl group -CR <sup>5</sup> =CR <sup>6</sup> R <sup>7</sup> , an alkynyl group -C≡CR <sup>5</sup> or for a partially or fully fluorinated C <sub>1</sub> -C <sub>5</sub> alkyl group, B means a carbonyl group or a CH <sub>2</sub> group and Ar is a ring system selected from the group of general partial formulae (2-11). When B represents a CH <sub>2</sub> group in general formula (I), Ar additionally means a phenyl radical of partial general formula (12). The novel compounds display a very strong affinity to the gestagen receptor. They can be used on their own or in combination with oestrogen's in contraceptive preparations. They can also be used in the treatment of endometriosis. They can be used with oestrogen's in preparations for the treatment of gynaecological disorders. They can also be used to treat pre-menstrual complaints and in substitution therapy. Their androgen activity enables them to be used for male fertility control, male HRT and to treat andrological syndromes.		
<b>(57) Zusammenfassung</b>  Die vorliegende Erfindung beschreibt nichtsteroidale Gestagene der allgemeinen Formel (I), worin R <sup>1</sup> und R <sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und für ein Wasserstoffatom eine C <sub>1</sub> -C <sub>5</sub> -Alkylgruppe oder ein Halogenatom ferner gemeinsam mit dem C-Atom der Kette für einen Ring mit insgesamt 3-7 Gliedern; R <sup>3</sup> für eine C <sub>1</sub> -C <sub>5</sub> -Alkylgruppe oder eine teilweise oder vollständig fluoriierte C <sub>1</sub> -C <sub>5</sub> -Alkylgruppe; A für einen gegebenenfalls substituierten mono- oder bicyclischen aromatischen Ring, eine Estergruppe -COOR <sup>4</sup> , eine Alkenylgruppe -CR <sup>5</sup> =CR <sup>6</sup> R <sup>7</sup> , eine Alkynylgruppe -C≡CR <sup>5</sup> , oder für eine teilweise oder vollständig fluoriierte C <sub>1</sub> -C <sub>5</sub> -Alkylgruppe; B für eine Carbonyl- oder eine CH <sub>2</sub> -Gruppe und Ar für ein Ringsystem ausgewählt aus der Gruppe der allgemeinen Teilformeln (2-11) stehen, ferner für den Fall, daß B in der allgemeinen Formel (I) für eine CH <sub>2</sub> -Gruppe steht, Ar zusätzlich für einen Phenylrest der allgemeinen Teilformel (12) steht. Die neuen Verbindungen zeigen eine sehr starke Affinität zum Gestagenrezeptor. Sie können alleine oder in Kombination mit Estrogenen in Präparaten zur Kontrazeption verwendet werden. Außerdem können sie zur Behandlung der Endometriose dienen. Mit Estrogenen zusammen können sie auch in Präparaten zur Behandlung gynäkologischer Störungen, zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden und zur Substitutionstherapie eingesetzt werden. Aufgrund der androgenen Wirksamkeit können sie auch für die männliche Fertilitätskontrolle, männliche HRT und Hormontherapie und zur Behandlung andrologischer Krankheitsbilder dienen.		



### **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

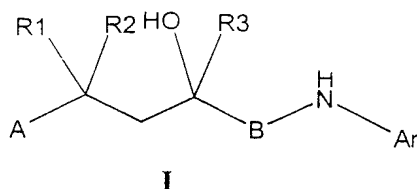
<b>AL</b>	Albanien	<b>ES</b>	Spanien	<b>LS</b>	Lesotho	<b>SI</b>	Slowenien
<b>AM</b>	Armenien	<b>FI</b>	Finnland	<b>LT</b>	Litauen	<b>SK</b>	Slowakei
<b>AT</b>	Österreich	<b>FR</b>	Frankreich	<b>LU</b>	Luxemburg	<b>SN</b>	Senegal
<b>AU</b>	Australien	<b>GA</b>	Gabun	<b>LV</b>	Lettland	<b>SZ</b>	Swasiland
<b>AZ</b>	Aserbaidshjan	<b>GB</b>	Vereinigtes Königreich	<b>MC</b>	Monaco	<b>TD</b>	Tschad
<b>BA</b>	Bosnien-Herzegowina	<b>GE</b>	Georgien	<b>MD</b>	Republik Moldau	<b>TG</b>	Togo
<b>BB</b>	Barbados	<b>GH</b>	Ghana	<b>MG</b>	Madagaskar	<b>TJ</b>	Tadschikistan
<b>BE</b>	Belgien	<b>GN</b>	Guinea	<b>MK</b>	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	<b>TM</b>	Turkmenistan
<b>BF</b>	Burkina Faso	<b>GR</b>	Griechenland	<b>ML</b>	Mali	<b>TR</b>	Türkei
<b>BG</b>	Bulgarien	<b>HU</b>	Ungarn	<b>MN</b>	Mongolei	<b>TT</b>	Trinidad und Tobago
<b>BJ</b>	Benin	<b>IE</b>	Irland	<b>MR</b>	Mauretanien	<b>UA</b>	Ukraine
<b>BR</b>	Brasilien	<b>IL</b>	Israel	<b>MW</b>	Malawi	<b>UG</b>	Uganda
<b>BY</b>	Belarus	<b>IS</b>	Island	<b>MX</b>	Mexiko	<b>US</b>	Vereinigte Staaten von Amerika
<b>CA</b>	Kanada	<b>IT</b>	Italien	<b>NE</b>	Niger	<b>UZ</b>	Usbekistan
<b>CF</b>	Zentralafrikanische Republik	<b>JP</b>	Japan	<b>NL</b>	Niederlande	<b>VN</b>	Vietnam
<b>CG</b>	Kongo	<b>KE</b>	Kenia	<b>NO</b>	Norwegen	<b>YU</b>	Jugoslawien
<b>CH</b>	Schweiz	<b>KG</b>	Kirgisistan	<b>NZ</b>	Neuseeland	<b>ZW</b>	Zimbabwe
<b>CI</b>	Côte d'Ivoire	<b>KP</b>	Demokratische Volksrepublik Korea	<b>PL</b>	Polen		
<b>CM</b>	Kamerun	<b>KR</b>	Republik Korea	<b>PT</b>	Portugal		
<b>CN</b>	China	<b>KZ</b>	Kasachstan	<b>RO</b>	Rumänien		
<b>CU</b>	Kuba	<b>LC</b>	St. Lucia	<b>RU</b>	Russische Föderation		
<b>CZ</b>	Tschechische Republik	<b>LI</b>	Liechtenstein	<b>SD</b>	Sudan		
<b>DE</b>	Deutschland	<b>LK</b>	Sri Lanka	<b>SE</b>	Schweden		
<b>DK</b>	Dänemark	<b>LR</b>	Liberia	<b>SG</b>	Singapur		
<b>EE</b>	Estland						

# NICHTSTEROIDALE (HETERO)ZYKLISCH-SUBSTITUIERTE ACYLANILIDE MIT GEMISCHTER GESTAGENER UND ANDROGENER WIRKSAMKEIT

Die vorliegende Erfindung betrifft nichtsteroidale Verbindungen, die eine hohe gestagene Aktivität aufweisen.

Neben einer großen Zahl von Steroidverbindungen mit gestagener Wirkung sind auch Gestagene bekannt, die keine Steroide sind (beispielsweise aus der EP 0 253 500 B1 und der WO 94/01412, vgl. J. Med. Chem. 38 (1995) 4878).

Die vorliegende Erfindung beschreibt die Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

- $R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sind und für ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe oder ein Halogenatom, ferner gemeinsam mit dem C-Atom der Kette für einen Ring mit insgesamt 3-7 Gliedern,
- $R^3$  für eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Alkylgruppe oder eine teilweise oder vollständig fluoriierte C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Alkylgruppe,
- A für einen gegebenenfalls durch einen oder mehrere Reste, ausgewählt aus Halogenatomen, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppen, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenylgruppen  $-CR^5=CR^6R^7$ , wobei  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoffatome oder C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Alkylgruppen bedeuten, Hydroxygruppen, Hydroxygruppen, die eine C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Acylgruppe, eine C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Carbalkoxyalkylgruppe, eine C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Cyanalkylgruppe, eine C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> unsubstituierte oder substituierte Allylgruppe, eine C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> unsubstituierte oder substituierte Propargylgruppe, eine C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxyalkylgruppe, eine teilweise oder vollständig durch Fluoratome substituierte C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe tragen, der Cyan- oder Nitrogruppe, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxygruppen, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylthiogruppen, mono- oder disubstituierten C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> Aminogruppen oder teilweise oder vollständig fluorierten C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Alkylgruppen substituierten mono- oder bicyclischen aromatischen Ring,
- für eine Estergruppe  $-COOR^4$ , wobei  $R^4$  eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe bedeutet,

für eine Alkenylgruppe  $-\text{CR}^5=\text{CR}^6\text{R}^7$ , wobei  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Halogenatome, Arylreste oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$  Alkylgruppen bedeuten,

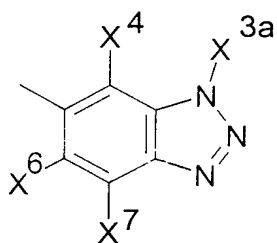
für eine Alkynylgruppe  $-\text{C}\equiv\text{CR}^5$ , wobei  $\text{R}^5$  ein Wasserstoffatom oder eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$  Alkylgruppe bedeutet,

für eine teilweise oder vollständig fluorierte  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$  -Alkylgruppe,

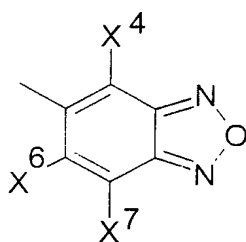
für eine Carbonyl- oder eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe und

für ein Ringsystem, ausgewählt aus der Gruppe der allgemeinen Teilformeln 2 - 11, stehen,

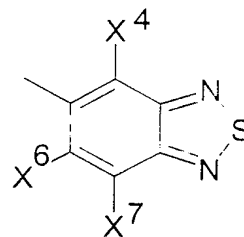
B  
Ar



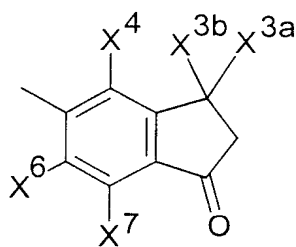
2



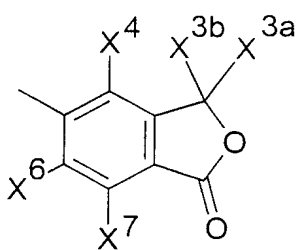
3



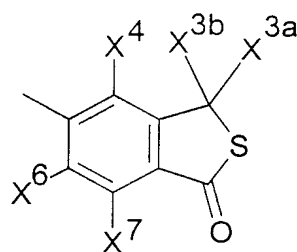
4



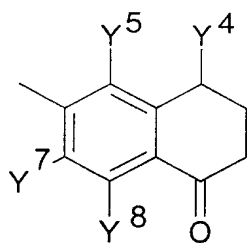
5



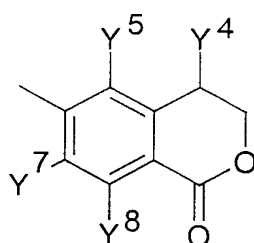
6



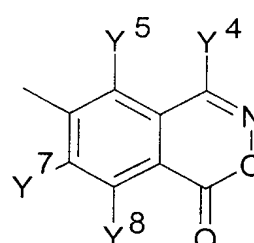
7



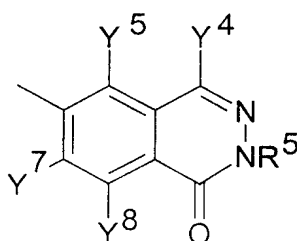
8



9



10



11

worin

die Reste X<sup>3a</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup> (in der Teilformel 2), X<sup>4</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup> (in den Teilformeln 3 und 4), X<sup>3a</sup>, X<sup>3b</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup> (in den Teilformeln 5, 6 und 7) oder Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>7</sup>, Y<sup>8</sup> (in den Teilformeln 8, 9, 10 und 11) gleich oder verschieden und ausgewählt sind aus Wasserstoffatomen, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppen, die zusätzlich noch eine gegebenenfalls mit einer C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe veretherte oder mit einer C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkanoylgruppe veresterte Hydroxygruppe enthalten können, teilweise oder vollständig fluorierten C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Alkylgruppen, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenylgruppen

-CR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, wobei R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> die oben genannte Bedeutung haben, Alkynylgruppen

-C≡CR<sup>5</sup>, wobei R<sup>5</sup> die oben genannte Bedeutung hat,

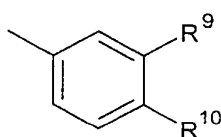
die Reste X<sup>3a</sup> und X<sup>3b</sup> ferner gemeinsam mit dem C-Atom des benzokondensierten

Ringsystems 5, 6 oder 7 einen Ring mit insgesamt 3-7 Gliedern bilden können

sowie darüber hinaus die Reste X<sup>4</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup> (in den Teilformeln 2, 3, 4, 5, 6 und 7) oder Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>7</sup>, Y<sup>8</sup> (in den Teilformeln 8, 9, 10 und 11) ausgewählt sind aus Halogenatomen,

Hydroxygruppen, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxygruppen oder C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkanoyloxygruppen,

ferner für den Fall, daß B in der allgemeinen Formel I für eine CH<sub>2</sub>-Gruppe steht, Ar zusätzlich für einen Phenylrest der allgemeinen Teilformel 12 steht,



12

worin  $R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe, ein Halogenatom, eine  $C_1$ - $C_5$ -Alkylgruppe, eine  $C_1$ - $C_5$ -Alkoxygruppe, eine teilweise oder vollständig fluoriierte  $C_1$ - $C_5$  Alkylgruppe, eine  $C_1$ - $C_5$ -Alkylthiogruppe, eine  $C_1$ - $C_5$ -Alkylsulfinylgruppe oder eine  $C_1$ - $C_5$ -Alkylsulfonylgruppe bedeuten, sowie für den Fall, daß B für eine  $CH_2$ -Gruppe steht, die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Säuren.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden sich von den bekannten nichtsteroidalen Verbindungen mit gestagener Wirksamkeit durch das Substitutionsmuster am in der allgemeinen Formel I rechts stehenden Arylrest. Bei den hier vorliegenden Verbindungen ist Ar ein benzokondensiertes, bicyclisches Ringsystem, während bei den aus der EP 0 253 500 B1 hervorgehenden, als nächstliegende Verbindungen anzusehenden Strukturen an dieser Stelle ein ein-, zwei- oder dreifach substituierter Phenylrest steht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können durch das Vorhandensein von Asymmetriezentren als unterschiedliche Stereoisomere vorliegen. Sowohl die Racemate wie auch die getrennt vorliegenden Stereoisomere gehören zum Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die als Gruppen definierten Substituenten in den Verbindungen der allgemeinen Formel I können jeweils die nachfolgenden Bedeutungen haben.

Bei den  $C_1$ - $C_5$ -Alkylgruppen kann es sich durchweg um eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-, iso-, tert.-Butyl- oder um eine n-Pentyl-, 2,2-Dimethylpropyl- oder 3-Methylbutylgruppe handeln. Eine Methyl- oder Ethylgruppe ist bevorzugt.

Für ein Halogenatom kann ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome stehen. Bevorzugt ist hier Fluor, Chlor oder Brom.

Wenn  $R^1$  und  $R^2$  gemeinsam mit dem C-Atom der Kette einen 3-7 gliedrigen Ring bilden, so ist dies beispielsweise ein Cyclo-propyl-, -butyl-, -pentyl- oder -hexylring. Der Cyclopropylring ist bevorzugt.

Für eine teilweise oder vollständig fluoriierte  $C_1$ - $C_5$ -Alkylgruppe kommen die perfluorierten, oben stehenden Alkylgruppen, und von diesen vor allem die Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe sowie als teilweise fluoriierte Alkylgruppen beispielsweise die 5,5,5,4,4-Pentafluorpentyl- oder 5,5,5,4,4,3,3-Heptafluorpentylgruppe in Betracht.

Als  $C_2$ - $C_5$ -Alkenylgruppe kann beispielsweise eine Vinyl-, Allyl- oder 2,3-Dimethyl-2-propenylgruppe stehen; im Falle, daß der Aromat A mit einer Alkenylgruppe substituiert ist, steht hierfür vorzugsweise eine Vinylgruppe.

Für die  $C_2$ - $C_5$ -Carbalkoxyalkylgruppe kann beispielsweise eine Carboxymethyl-, tert.-Butoxymethyl- oder Ethoxymethylgruppe stehen; die beiden zuerst genannten sind bevorzugt.

Als Vertreter für die  $C_2$ - $C_5$ -Cyanalkylgruppe seien Cyanmethyl sowie 1- und 2-Cyanethyl genannt; Cyanmethyl ist bevorzugt.

Die  $C_3$ - $C_{10}$ -Allylgruppe ist vorzugsweise eine unsubstituierte Allylgruppe; im Falle einer substituierten Allylgruppe seien beispielsweise 1-Methylallyl, 1,1-Dimethylallyl, 2-Methylallyl, 3-Methylallyl, 2,3-Dimethylallyl, 3,3-Dimethylallyl, Cinnamyl und 3-Cyclohexylallyl genannt.

Eine unsubstituierte Propargyl-, eine Methylpropargyl-, 3-Methylpropargyl-, 3-Phenylpropargyl- oder 3-Cyclohexylpropargylgruppe sind die exemplarischen Vertreter für eine  $C_3$ - $C_{10}$  Propargylgruppe; die unsubstituierte Propargylgruppe ist bevorzugt.

Für  $C_2$ - $C_5$ -Alkoxyalkyl kann beispielsweise Methoxymethyl, Ethoxymethyl oder 2-Methoxyethyl stehen.

Vertreter für eine  $C_1$ - $C_5$ -Alkoxygruppe sind ausgewählt aus Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, iso-Propoxy-, n-, iso-, tert.-Butoxy- oder n-Pentoxy-, 2,2-Dimethylpropoxy- oder 3-Methylbutoxygruppen. Eine Methoxy- oder Ethoxygruppe ist bevorzugt.

$C_1$ - $C_5$ -Perfluoralkoxygruppen sind die entsprechenden perfluorierten Reste der vorstehenden  $C_1$ - $C_5$ -Alkoxygruppen.

Der mono- oder bicyclische aromatische Ring A, der substituiert sein kann, ist ein carbocyclischer oder heterocyclischer Arylrest.

Im ersten Fall handelt es sich beispielsweise um einen Phenyl- oder Naphthylrest, vorzugsweise um einen Phenylrest.

Als heterocyclischer Rest kann beispielsweise ein monocyclischer heterocyclischer Rest, beispielsweise der Thienyl-, Furyl-, Pyran-, Pyrrol-, Imidazol-, Pyrazol-, Pyridyl-, Pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Thiazol-, Oxazol-, Furazanyl-, Pyrrolinyl-, Imidazolinyl-, Pyrazolinyl-, Thiazolinyl-, Triazol-, Tetrazolylrest, und zwar alle möglichen Isomeren bezüglich der Positionen der Heteroatome. Der Thienylrest ist als Heteroarylrest A bevorzugt.

Für  $R^4$  als eine  $C_1$ - $C_5$ -Alkylgruppe in der Estergruppe  $-COOR^4$  ist eine Methyl-, Ethyl-, n- oder iso-Propylgruppe bevorzugt.

Als  $C_1$ - $C_5$ -Alkylgruppe zur Veretherung von Hydroxygruppen kommen die genannten Alkylgruppen in Frage, in erster Linie eine Methyl- oder Ethylgruppe.

Als  $C_1$ - $C_5$ -Alkanoylgruppe zur Veresterung von Hydroxygruppen kommt eine Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, iso-Butyryl-, Valeryl- oder iso-Valeryl- oder Pivaloylgruppe in Betracht, vorzugsweise eine Acetylgruppe.

Als  $C_1$ - $C_{10}$ -Acylgruppe zur Veresterung von Hydroxygruppen seien beispielsweise die vorstehend genannten Alkanoylgruppen, vorzugsweise wiederum eine Acetylgruppe, oder eine Benzoyl-, Toluoyl-, Phenylacetyl-, Acryloyl-, Cinnamoyl- oder Cyclohexylcarbonylgruppe genannt.

Wenn  $X^{3a}$  und  $X^{3b}$  gemeinsam mit dem C-Atom des benzokondensierten Ringsystems einen 3-7 gliedrigen Ring bilden, so ist dies beispielsweise ein Cyclo-propyl-, -butyl-, -pentyl- oder -hexylring. Der Cyclopropylring ist bevorzugt.

Als  $C_1$ - $C_5$ -Alkanoyloxygruppe für  $X^4$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ ,  $Y^7$  oder  $Y^8$  kommt eine Formyloxy-, Acetoxy-, Propionyloxy-, Butyryloxy-, iso-Butyryloxy-, Valeryloxy- oder iso-Valeryloxygruppe in Betracht, vorzugsweise eine Acetoxygruppe.

Für  $C_1$ - $C_5$  Alkyl innerhalb der  $C_1$ - $C_5$ -Alkylthio-,  $C_1$ - $C_5$ -Alkylsulfinyl- oder  $C_1$ - $C_5$ -Alkylsulfonylgruppe können die oben erwähnten  $C_1$ - $C_5$  Alkylgruppen stehen.

Im Falle, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I ( $B = -CH_2-$ ) als Salze vorliegen, kann dies beispielsweise in der Form des Hydrochlorids, Sulfats, Nitrats, Tartrats oder Benzoats sein.

Wenn die erfindungsgemäßen Verbindungen als racemische Gemische vorliegen, können sie nach dem Fachmann geläufigen Methoden der Racemattrennung in die reinen, optisch aktiven Formen aufgetrennt werden. Beispielsweise lassen sich die racemischen Gemische durch Chromatographie an einem selbst optisch aktiven Trägermaterial (CHIRALPAK AD®) in die reinen Isomere trennen. Es ist auch möglich, die freie Hydroxygruppe in einer racemischen Verbindung der allgemeinen Formel I mit einer optisch aktiven Säure zu verestern und die erhaltenen diastereoisomeren Ester durch fraktionierte Kristallisation oder chromatographisch zu trennen und die getrennten Ester jeweils zu den optisch reinen Isomeren zu verseifen. Als optisch aktive Säure kann beispielsweise Mandelsäure, Camphersulfonsäure oder Weinsäure verwendet werden.



Bevorzugt gemäß vorliegender Erfindung sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel 1, in denen:

- R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und für ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe, ferner gemeinsam mit dem C-Atom der Kette für einen Cyclopropylring stehen, und/oder
- R<sup>3</sup> für eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Perfluoralkylgruppe, und/oder
- A für einen gegebenenfalls durch einen oder mehrere Reste, ausgewählt aus Fluoratomen, Chloratomen, Bromatomen, Methylgruppen, Ethylgruppen, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Gruppe (n=3,4,5), die mit 2 benachbarten C-Atomen des Aromaten A einen Ring mit n+2 Gliedern bildet und die Unsatigungen enthalten kann, Vinylgruppen, Hydroxygruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen substituierten Benzol-, Naphthalin- oder Thiophenring, und/oder entweder
- X<sup>3a</sup> für ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe, oder
- X<sup>3a</sup> und X<sup>3b</sup> gleich oder verschieden sind und für ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe und/oder
- X<sup>4</sup>, X<sup>6</sup> und X<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom, und/oder
- Y<sup>4</sup> für eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Perfluoralkylgruppe, und/oder
- Y<sup>5</sup>, Y<sup>7</sup> und Y<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom

stehen,

und die anderen Substituenten alle in der Formel 1 angegebenen Bedeutungen haben.

Desweiteren sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I bevorzugt, in denen Ar für ein Ringsystem der Teilformel 6, 7, 10 oder 11 steht.

Die nachstehend genannten Verbindungen sind erfindungsgemäß insbesondere bevorzugt:

- 4-Brom-5-(2-hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeroylamino)-phthalid,  
 6-Brom-5-(2-hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeroylamino)-phthalid,  
 5-(2-Hydroxy-4-methyl-2-pentafluorethyl-4-phenyl-valeroylamino)-phthalid,  
 5-[2-Hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,  
 5-[2-Hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,  
 5-[2-Hydroxy-4-(2-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,  
 5-[4-(2-Fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,  
 5-[4-(4-Fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,  
 5-[4-(4-Chlorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,  
 5-[4-(4-Bromphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,

5-[2-Hydroxy-4-methyl-4-(4-tolyl)-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,  
5-[2-Hydroxy-4-methyl-4-(3-tolyl)-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,  
5-[4-(4-Cyanphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,  
5-[4-(3,4-Dimethylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,  
5-[4-(3,5-Dimethylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,  
5-[2-Hydroxy-4-(2-methoxy-5-methylphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-  
phthalid,  
5-[4-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,  
5-[4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,  
5-[2-Hydroxy-4-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-  
phthalid,  
5-[4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,  
5-[4-(2-Fluor-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,  
5-[4-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,  
5-(2-Hydroxy-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeroylamino)-phthalid,  
5-[2-Hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,  
5-[4-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,  
5-(2-Hydroxy-4-phenyl-2-trifluormethyl-pentylamino)-phthalid,  
5-(2-Hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-trifluormethyl-pentylamino)-phthalid,  
5-[4-(4-Fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-phthalid,  
5-[4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-phthalid,  
6-Acetyl-5-(2-hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeroylamino)-phthalid,  
5-[4-(3-Fluor-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,  
5-[4-(3-Fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,  
6-(3-Hydroxy-3-methyl-1-butynyl)-5-(2-hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-trifluormethyl-  
valeroylamino)-phthalid,  
6-(2-Hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeroylamino)-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-  
on,  
6-(2-Hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeroylamino)-4-trifluormethyl-2,3-  
benzoxazin-1-on,  
4-Ethyl-6-(2-hydroxy-4-phenyl-2-trifluormethyl-pentylamino)-2,3-benzoxazin-1-on,  
4-Ethyl-6-[2-hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-2,3-  
benzoxazin-1-on,  
6-[2-Hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-  
benzoxazin-1-on,  
4-Ethyl-6-[2-hydroxy-4-methyl-4-(4-methylphenyl)-2-trifluormethyl-valeroylamino]-2,3-  
benzoxazin-1-on,  
6-[4-(4-Bromphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-ethyl-2,3-  
benzoxazin-1-on,

4-Ethyl-6-[4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-2,3-benzoxazin-1-on,  
6-[4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on,  
1-(4-Nitro-3-trifluormethylanilino)-4-phenyl-2-trifluormethyl-2-pentanol,  
1-(4-Nitro-3-trifluormethylanilino)-4-phenyl-2-trifluormethyl-2-pentanol,  
5-(2-Hydroxy-4,4-dimethyl-2-trifluormethyl-5-hexenoylamino)-phthalid,  
5-[2-Hydroxy-3-(1-phenyl-cyclopropyl)-2-trifluormethyl-propionylamino]-phthalid,  
5-[2-Hydroxy-3-(1-phenyl-cyclobutyl)-2-trifluormethyl-propionylamino]-phthalid,  
5-[2-Hydroxy-3-(1-phenyl-cyclohexyl)-2-trifluormethyl-propionylamino]-phthalid,  
6-(2-Hydroxy-2,4-dimethyl-4-phenyl-valeroylamino)-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on,  
5-[4-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid.

Desweiteren sind die aus den Tabellen 7 bis 15 hervorgehenden Verbindungen bevorzugt.

Alle genannten Verbindungen sind in Form der optischen Antipoden oder der getrennten Diastereomere besonders bevorzugt.

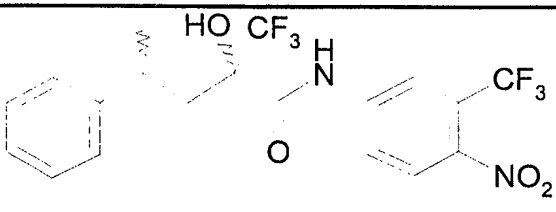
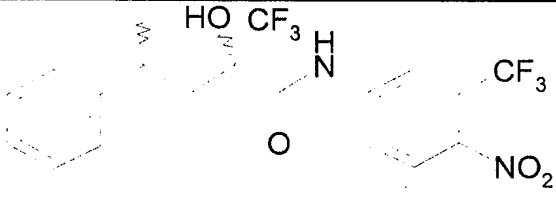
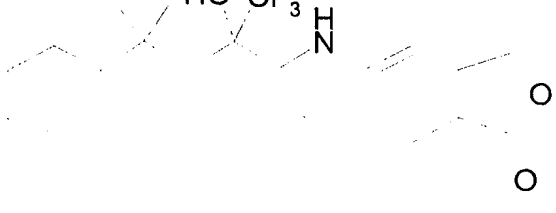
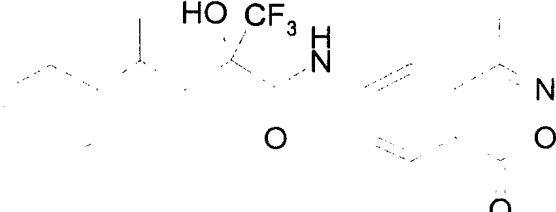
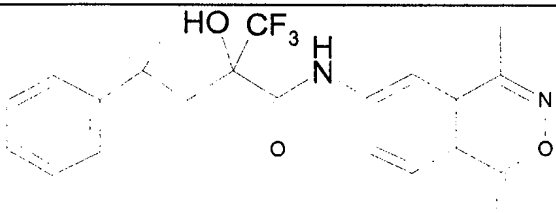
Im Gestagenrezeptor-Bindungstest auf gestagene Wirkung unter Verwendung von Cytosol aus Kaninchenuterushomogenat und von  $^3\text{H}$ -Progesteron als Bezugssubstanz zeigen die neuen Verbindungen eine starke bis sehr starke Affinität zum Gestagenrezeptor (siehe Tab. 1).

Zusätzlich zu ihrer gestagenen Wirksamkeit, die je nach betrachteter Verbindung der allgemeinen Formel I unterschiedlich stark ausgeprägt ist, zeichnen sich die neuen Verbindungen auch durch eine mehr oder minder stark ausgeprägte Affinität zum Androgenrezeptor aus. Der Androgenrezeptor-Bindungstest auf androgene Wirkung wurde unter Verwendung von Cytosol aus Rattenprostatahomogenat und von  $^3\text{H}$ -Methyltrienolon als Bezugssubstanz durchgeführt.

Die neuen Verbindungen stellen sich somit gegenüber den gestagenen Verbindungen aus der EP 0 253 500 B1 als Verbindungen mit einem ganz neuartigen Mischprofil, welches aus gestagener und androgener Wirkung zusammengesetzt ist, dar.

Für die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I werden dabei alle drei der nachstehend möglichen Fälle angetroffen, die anhand der Kompetitionsfaktoren am Progesteronrezeptor ( $\text{KF}_{\text{Prog}}$ ) und Androgenrezeptor ( $\text{KF}_{\text{Andro}}$ ) im Rahmen der vorliegenden Erfindung wie folgt klassifiziert werden:

Tabelle 1

Beispiel Nr.	Struktur	Kompetitionsfaktor (Bezugssubstanz $^3\text{H}$ -Progesteron)
(*) (Fp. 141-142 °C)		17
(*) (Fp. 161 °C)		2,0
65		0,17
104		0,1
106		0,55

(\*) EP 0 253 500 B1, Example 2

- 1) Verbindungen mit stärkerer gestagener und weniger ausgeprägter androgener Wirkung ( $KF_{Prog} < 1$  und  $KF_{Andro} > 5$ );
- 2) Verbindungen mit stärkerer androgener und weniger ausgeprägter gestagener Wirkung ( $KF_{Andro} < 5$  und  $KF_{Prog} > 1$ );
- 3) Verbindungen mit ausgeprägter gestagener und ausgeprägter androgener Wirkung ( $KF_{Prog} < 1$  und  $KF_{Andro} < 5$ ).

Je nach ihrer Klassifizierung nach 1), 2) oder 3) können die neuen Verbindungen erfindungsgemäß für unterschiedliche medizinische oder pharmazeutische Zwecke verwendet werden.

Bei den unter 1) klassifizierten Verbindungen mit stärkerer gestagener und weniger ausgeprägter androgener Wirkung handelt es sich um sehr wirksame Gestagene, die wie die bereits zahlreich bekannten gestagenen Verbindungen zur Erhaltung von Schwangerschaften bei parenteraler wie auch bei oraler Applikation geeignet sind.

In Kombination mit einem Estrogen sind Kombinationspräparate erhältlich, die für die Kontrazeption und für die Behandlung klimakterischer Beschwerden eingesetzt werden können.

Aufgrund ihrer hohen gestagenen Wirksamkeit können die neuen, unter 1) klassifizierten Verbindungen der allgemeinen Formel I beispielsweise allein oder in Kombination mit Estrogenen in Präparaten zur Kontrazeption verwendet werden. Aber auch alle anderen heutzutage für Gestagene bekannten Verwendungsmöglichkeiten stehen diesen neuen Verbindungen offen (siehe z.B. "Kontrazeption mit Hormonen", Hans-Dieter Taubert und Herbert Kuhl, Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York, 1995).

Geeignete Dosierungen können routinemäßig bestimmt werden, z. B. durch Bestimmung der Bioäquivalenz, beispielsweise im Schwangerschaftserhaltungstest, gegenüber einem bekannten Gestagen für eine bestimmte Verwendung, beispielsweise eine Menge, die bioäquivalent zu 30 bis 150 µg Levonorgestrel für die Kontrazeption ist.

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen unter 1) in Kontrazeptionspräparaten soll vorzugsweise 0,01 bis 2 mg pro Tag betragen.

Die gestagenen und estrogenen Wirkstoffkomponenten werden in Kontrazeptionspräparaten vorzugsweise zusammen oral appliziert. Die tägliche Dosis wird vorzugsweise einmalig verabfolgt.

Als Estrogene kommen alle natürlichen und synthetischen, als estrogen wirksame bekannten Verbindungen in Frage.

Als natürliche Estrogene sind dies insbesondere Estradiol sowie auch dessen länger wirkende Ester wie das Valerat etc. oder Estriol.

Vorzugsweise sind jedoch synthetische Estrogene wie Ethinylestradiol,  $14\alpha,17\alpha$ -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol (WO 88/01275),  $14\alpha,17\alpha$ -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,16 $\alpha,17\beta$ -triol (WO 91/08219) oder die 15,15-Dialkyl-Derivate des Estradiols, und hiervon insbesondere das 15,15-Dimethylestradiol (WO 95/04070), zu nennen. Als synthetisches Estrogen ist Ethinylestradiol bevorzugt.

Auch die kürzlich bekannt gewordenen Estratrien-3-amidosulfonate (WO 96/05216 und WO 96/05217), abgeleitet vom Estradiol oder Ethinylestradiol, die sich durch geringe hepatische Estrogenität auszeichnen, sind als Estrogene zur gemeinsamen Verwendung mit den unter 1) klassifizierten Verbindungen der allgemeinen Formel I geeignet.

Schließlich seien noch die  $14\alpha,15\alpha$ -Methylensteroidoide aus der Estranreihe, insbesondere das  $14\alpha,15\alpha$ -Methylen-17 $\alpha$ -estradiol sowie die entsprechenden 3-Amidosulfonat-Derivate erwähnt.

Das Estrogen wird in einer Menge verabfolgt, die der von 0,01 bis 0,05 mg Ethinylestradiol entspricht.

Die neuen, unter 1) klassifizierten Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch in Präparaten zur Behandlung gynäkologischer Störungen und zur Substitutionstherapie eingesetzt werden. Wegen ihres günstigen Wirkungsprofils sind diese erfindungsgemäßen Verbindungen besonders gut geeignet zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Wasserretention und Mastodynie. Die Tagesdosis bei der Behandlung prämenstrueller Beschwerden liegt bei etwa 1 bis 20 mg.

Analog wie bereits für andere Gestagene bekannt, können die neuen Verbindungen auch zur Behandlung der Endometriose dienen.

Schließlich können diese neuen Verbindungen auch als gestagene Komponente in den neuerdings bekannt gewordenen Zusammensetzungen für die weibliche Fertilitätskontrolle, die sich durch die zusätzliche Verwendung eines kompetitiven Progesteronantagonisten auszeichnen, zum Einsatz kommen (H.B. Croxatto und A.M. Salvatierra in Female Contraception and Male Fertility Regulation, ed. by Runnebaum, Rabe & Kiesel - Vol. 2, Advances in Gynecological and Obstetric Research Series,

Parthenon Publishing Group - 1991, Seite 245; WO 93/17686, WO 93/21927, US-Pat. 5,521,166).

Die Dosierung liegt im bereits angegebenen Bereich, die Formulierung kann wie bei konventionellen OC-Präparaten erfolgen. Die Applikation des zusätzlichen, kompetitiven Progesteronantagonisten kann dabei auch sequentiell vorgenommen werden.

Diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel, die wie obenstehend unter 2) oder 3) einzuordnen sind, d. h. also Verbindungen, die in jedem Fall über eine starke androgene Wirkung verfügen (androgene Gestagene), können zur Herstellung pharmazeutischer Präparate für die männliche Fertilitätskontrolle verwendet werden.

Gegenwärtig wird in mehreren WHO-Studien die kontrazeptive Wirksamkeit einer Kombination aus einem oral applizierten Gestagen (Depot-Medroxyprogesteronacetat, Levonorgestrel-Ester, Cyproteronacetat) mit einem parenteral verabreichten Androgen (Testosteronönanthat) an Männern geprüft.

Im Gegensatz hierzu ist mit den vorliegenden Verbindungen die Fertilitätskontrolle beim Mann in einer, und zwar oral oder transdermal zu verabreichenden, Dosierungsform möglich.

Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen mit androgener Wirkung beim älteren Mann zur männlichen HRT (Hormone Replacement Therapy) verwendet werden.

Diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, die sich eher unter 2) klassifizieren lassen, d.h. Verbindungen mit überwiegend androgener und schwächerer gestagener Wirkung, können für die männliche Hormontherapie verwendet werden. Mit ihnen lassen sich Präparate zur Behandlung eines Hypergonadismus oder zur Behandlung der männlichen Infertilität und von Potenzstörungen herstellen.

Für die männliche Fertilitätskontrolle und zur Behandlung der vorstehend genannten androgenen Krankheitsbilder werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Dosierungen eingesetzt, die wirkequivalent zu den in den WHO-Studien verwendeten Testosteronönanthatmengen bzw. zur Dosierung bereits in der Androgentherapie eingesetzter Verbindungen sind.

Wirkequivalente Mengen sind solche Mengen, die im Test auf androgene Wirkung an der Samenblase und/oder Prostata der Ratte (Hershberger-Test) vergleichbare Wirkung erzielen.

Für die HRT beim Mann wird bisher eine Substitutionsdosis von ungefähr 10 mg/Tag Testosteronönanthat verwendet.

Für die von der WHO durchgeführten Fertilitätskontrollstudien beim Mann werden verschiedene Testosteronester (Önanthat, Bucyclat, Undecanoat) im Bereich von ungefähr 10 - 30 mg/Tag eingesetzt.

Es ist an dieser Stelle darauf hinzuweisen, daß die Übergänge zwischen 1), 2) und 3) was die erfindungsgemäße Zuordnung der unterschiedlichen Indikationen zu diesen unterschiedlichen Mischprofilen 1), 2) und 3) anbelangt, fließend sind. Diejenigen Verbindungen, die aufgrund ihres  $KF_{Prog}$  und/oder  $KF_{Andro}$  eher am Rande der angegebenen KF-Bereiche liegen, können ohne weiteres auch für die dem benachbarten Mischprofil zugeordneten Indikationen zum Einsatz kommen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zeigen teilweise auch Wirkungen am Glucocorticoid- und/oder Mineralocorticoidrezeptor.

Die Formulierung der pharmazeutischen Präparate auf Basis der neuen Verbindungen erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man den Wirkstoff, gegebenenfalls in Kombination mit einem Estrogen, mit den in der Galenik gebräuchlichen Trägersubstanzen, Verdünnungsmitteln, gegebenenfalls Geschmackskorrigentien usw., verarbeitet und in die gewünschte Applikationsform überführt.

Für die bevorzugte orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen in Frage.

Für die parenterale Applikation sind insbesondere ölige Lösungen, wie zum Beispiel Lösungen in Sesamöl, Rizinusöl und Baumwollsaamenöl, geeignet. Zur Erhöhung der Löslichkeit können Lösungsvermittler, wie zum Beispiel Benzylbenzoat oder Benzylalkohol, zugesetzt werden.

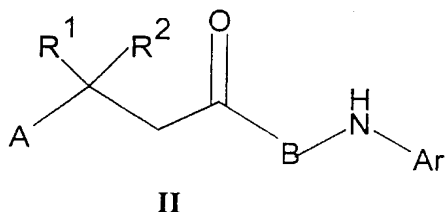
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch kontinuierlich durch ein intrauterines Freisetzungssystem (IntraUterineSystem = IUS; z.B. MIRENA<sup>®</sup>) appliziert werden; die Freisetzungsrate der aktiven Verbindung(en) wird dabei so gewählt, daß die täglich freigesetzte Dosis innerhalb der bereits angegebenen Dosierungsbereiche liegt. Es ist auch möglich, die erfindungsgemäßen Substanzen in ein transdermales System einzuarbeiten und sie damit transdermal zu applizieren.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich wie nachstehend beschrieben herstellen:



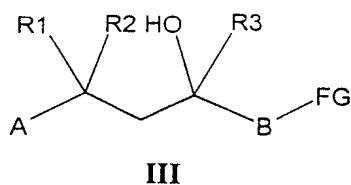
## Herstellungsverfahren

1. Eine Carbonylverbindung der allgemeinen Formel II



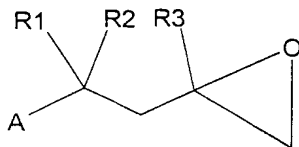
worin A, B, Ar,  $R^1$  und  $R^2$  die in Formel I angegebene Bedeutung haben, wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel  $C_nF_{2n+1}-SiR^3$ , worin  $R^3$  die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat, in Gegenwart eines Katalysators oder mit einer Alkylmetallverbindung, beispielsweise einem Grignard-Reagenz oder einem Lithiumalkyl, zu einer Verbindung der Formel I umgesetzt. Als Katalysator kommen Fluorid-Salze oder basische Verbindungen wie Alkalicarbonate infrage (J. Amer Chem. Soc. **111**, 393 (1989)).

2. Eine Verbindung der allgemeinen Formel III



worin A, B,  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die in Formel I angegebene Bedeutung haben und FG eine Fluchtgruppe bedeutet, wird mit einer Verbindung  $Ar-NH-R^{11}$ , wobei  $R^{11}$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_1-C_5$  Acylgruppe bedeutet und Ar die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat, umgesetzt, wobei gegebenenfalls anschließend der Rest  $R^{11}$  abgespalten wird, um zu einer Verbindung der Formel I zu gelangen. Die Verbindung der allgemeinen Formel III kann dabei gegebenenfalls nur als Zwischenprodukt gebildet werden, z.B. kann es sich um ein intermediär aus einer entsprechenden Carbonsäure gebildetes Säurechlorid handeln. Als Fluchtgruppen seien beispielsweise ein Chlor- oder Bromatom oder der Tosylatrest genannt.

## 3. Eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



IV

worin A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die in Formel I angegebene Bedeutung haben, wird mit einer Verbindung der Formel Ar-NH-R<sup>11</sup>, wobei R<sup>11</sup> und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt, wobei gegebenenfalls anschließend der Rest R<sup>11</sup> abgespalten wird, um zu einer Verbindung der Formel I mit B in der Bedeutung einer CH<sub>2</sub>-Gruppe zu gelangen.

4. Eine Verbindung der Formel I, die im Rest A oder im Rest Ar die Gruppierung Aryl-X enthält, wobei "Aryl" einen isocyclischen oder heterocyclischen Aromaten entsprechend den für Formel I gegebenen Definitionen und X ein Brom- oder Jodatome oder die Gruppe -O-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, worin R<sup>12</sup> eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Perfluoralkylgruppe bedeutet, darstellt, wird nach an sich bekannten Verfahren mit einer Verbindung der Formel R<sup>13</sup>-Y, wobei R<sup>13</sup> einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Ethenyl- oder Ethinylrest und Y ein Wasserstoffatom (J. Org. Chem. **43**, 2947 (1978)), die Gruppe B (O-R<sup>14</sup>)<sub>2</sub> (J. Org. Chem. **58**, 2201 (1993)) oder Sn(R<sup>15</sup>)<sub>3</sub> (J. Org. Chem. **52**, 422 (1987)) mit R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> in der Bedeutung eines Phenylrestes oder von C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl und für R<sup>14</sup> auch Wasserstoff, Mg-, Halogen oder ein Alkalimetallatom darstellt, unter Metallkatalyse zur Verbindung Aryl-R<sup>13</sup> umgesetzt.

5. In einer Verbindung der Formel I, die in A oder Ar einen Alkoxy- oder Acyloxysubstituenten enthält, wird die OH-Gruppe freigesetzt und gegebenenfalls in einer weiteren Reaktion verethert oder verestert oder, nach Umwandlung in einen 1-Phenyl-5-tetrazolyether, durch Hydrierung völlig eliminiert (J. Amer Chem. Soc. **88**, 4271 (1966)).

Von den vorstehenden Verfahrensvarianten sind 1. und 2. für die Herstellung aller Verbindungen, die unter die allgemeine Formel I fallen, geeignet.

Mit der 3. Variante sind Verbindungen der allgemeinen Formel I herstellbar, worin B für eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe steht.

Mittels der 4. und 5. Verfahrenvariante lassen sich Funktionalisierungen an bereits vorliegenden Verbindungen der allgemeinen Formel I vornehmen.

Gewünschtenfalls lassen sich Verbindungen, die nach einem der vorstehenden Verfahren hergestellt wurden und in denen A ein gegebenenfalls substituierter aromatischer Ring ist, nach bekannten Verfahren an diesem aromatischen Rest selektiv substituieren. Beispiele für dieses Verfahren sind die katalytische Hydrierung von Mehrfachbindungen, die Nitrierung und die Halogenierung.

Die in den Beispielen verwendeten Ausgangsmaterialien werden folgendermaßen hergestellt:

### *Herstellung der Ausgangsmaterialien*

#### **4-Methyl-4-phenyl-2-oxovaleriansäure**

Eine aus 26,4 g Magnesium und 162 ml 2-Methyl-2-phenyl-1-chlorpropan in 150 ml Diethylether hergestellte Grignard-Lösung wurde bei -30°C zu 600 ml Oxalsäurediethylester getropft. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur wurde auf Ammoniumchloridlösung gegeben, mit Diethylether extrahiert, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und fraktioniert destilliert; man erhält 84 g des Ethylesters (Kp. 115-120°C / 0,03 hPa), der in 11 Methanol gelöst, mit 500 ml 1m Natriumhydroxid versetzt und 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wird. Nach Abdampfen des Methanols im Vakuum wird der Rückstand zwischen Wasser und Diethylether verteilt, die wässrige Phase wird mit Salzsäure angesäuert und mit Diethylether extrahiert. Nach Eindampfen erhält man 57 g 4-Methyl-4-phenyl-2-oxovaleriansäure als dickes Öl.

#### **4,4-Dimethyl-2-oxo-5-hexensäure**

Aus 50 g 3,3-Dimethyl-4-pentensäuremethylester werden durch Verseifung mit 10%iger Kalilauge 36 g 3,3-Dimethyl-4-pentensäure als Öl erhalten. Durch Rühren mit Thionylchlorid (20 Stunden, Raumtemperatur) wird das Säurechlorid erhalten, Kp. 59°C / 30 hPa. 16 g davon werden mit 15 g Trimethylsilylcyanid und 0,16 g Zinkjodid 4 Tage gerührt. Nach Destillation erhält man 13 g 4,4-Dimethyl-2-oxo-5-hexensäurenitril, Kp. 75-85°C / 30 hPa. 2 g davon werden mit 0,6 ml Methanol in 13 ml Hexan unter Eiskühlung mit Salzsäuregas gesättigt und nach 2 Stunden mit Wasser versetzt. Aus der Hexanphase erhält man nach Trocknen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und Eindampfen 0,558 g 4,4-Dimethyl-2-oxo-5-hexensäuremethylester, Kp. 48°C / 0,003 hPa. 0,535 g davon werden mit 1,3 ml 3 N Natronlauge verseift, wobei man 0,32 g 4,4-Dimethyl-2-oxo-5-hexensäure als gelbliche Flüssigkeit erhält.

#### **3-(1-Phenyl-cyclobutyl)-2-oxo-propionsäure**

10 g 1-Phenyl-cyclobutancarbonitril, gelöst in 70 ml Toluol, werden mit 56 ml Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol (1,2 molar) bei -72 bis -69°C versetzt. Nach 4 Stunden bei -75°C werden 30 ml Ethylacetat zugetropft. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird weiteres Ethylacetat und Wasser zugesetzt. Man filtriert über Kieselgur, trennt die organische Phase ab, trocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und dampft ein. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan mit 0-10% Ethylacetat) erhält man 7,6 g 1-Phenyl-cyclobutancarbaldehyd. 3 g davon werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C zu einer Lösung getropft, bei der zuvor 5 g Triethyl-2-ethoxyphosphonoacetat in 70 ml Tetrahydrofuran bei 0°C mit 10,3 ml einer 2 molaren Lösung von Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran / Heptan / Ethylbenzol versetzt wurden. Nach

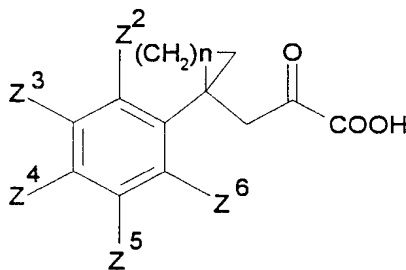
20 Stunden bei Raumtemperatur wird Wasser zugegeben, mit Ethylacetat extrahiert, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. 2 g dieses Rohproduktes werden mit 28 ml 1 N Natronlauge verseift. Man erhält 1,32 g der Säure, die mit 25 ml 1 molarer Schwefelsäure unter starkem Rühren 20 Stunden auf  $90^\circ\text{C}$  erwärmt wird. Nach Extraktion mit Ether, Trocknen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und Eindampfen erhält man 0,89 g 3-(1-Phenyl-cyclobutyl)-2-oxo-propionsäure als gelbliches Öl.

### 3-[1-(2-Methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionsäure

Entsprechend J. Org. Chem. 40 (1975) 3497 wurden 16,7 g 2-Methoxyphenylacetonitril, 158 ml Lithiumtriisopropylamid (2 molare Lösung) und 46,7 ml 1,2-Dichloroethan in 96 ml Tetrahydrofuran und 58,6 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid miteinander umgesetzt. Man erhält 5,6 g 1-(2-Methoxyphenyl)-cyclopropyl-carbonitril, Kp.  $104-115^\circ\text{C}$  / 0.1 mbar, die weiter wie für 3-(1-Phenyl-cyclobutyl)-2-oxo-propionsäure beschrieben, umgesetzt wurden. Man erhält so 3-[1-(2-Methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionsäure als Öl.

Analog dem für 3-(1-Phenyl-cyclobutyl)-2-oxo-propionsäure und für 3-[1-(2-Methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionsäure beschriebenen Verfahren wurden die in Tabelle 2 beschriebenen Säuren erhalten.

Tabelle 2



Beispiel	n	Z <sup>n</sup> (≠ H)	Fp. (°C)
	1	3-F	Öl
	1	2-Cl	60-63
	1	4-Cl	Öl

	1	2-Br	49-54
	1	3-Br	Öl
	1	2,4-Cl <sub>2</sub>	185-190
	1	3-OCH <sub>3</sub>	Öl
	1	3-CF <sub>3</sub>	Öl
	3		Öl
	3	4-CH <sub>3</sub>	50-61
	4	4-OCH <sub>3</sub>	Öl

### 3-(1-Phenyl-cyclopropyl)-2-oxo-propionsäure

wird analog dem für 3-(1-Phenyl-cyclobutyl)-2-oxo-propionsäure beschriebenen Verfahren erhalten.

### 3-(1-Phenyl-cyclohexyl)-2-oxo-propionsäure

wird analog dem für 3-(1-Phenyl-cyclobutyl)-2-oxo-propionsäure beschriebenen Verfahren erhalten.

### 4-(3-Methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure

4,2 ml einer 0,6 m Lösung von 3-Methoxyphenylmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran werden bei -70°C mit 257 mg Kupferbromid-Dimethylsulfid-Komplex versetzt und dann bei -40°C 20 Minuten gerührt. Man kühlt erneut auf -70°C, gibt 0,33 ml 1,3-Dimethyl-tetrahydro-2-1H-pyrimidinon und ein Gemisch von 400 mg 4-Methyl-2-oxo-3-pentensäuremethylester (Liebigs Annalen **1974**, 477) und 0,71 ml Trimethylchlorsilan in 3,5 ml Tetrahydrofuran langsam zu. Man rührt eine Stunde bei -70°C und erwärmt dann auf Raumtemperatur. Dann gibt man 2 N Salzsäure und Ethylacetat zu, trennt die Ethylacetatphase ab, dampft sie ein und löst den Rückstand in 5 ml Dichlormethan. Nach Zusatz von 200 mg Tetrabutylammoniumfluorid wird eine Stunde bei Raumtemperatur belassen, dann mit Wasser gewaschen und die Dichlormethan-Phase getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft. Man erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan / Ethylacetat (97:3) 63 mg 4-(3-Methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure-

methylester, der mit 1 ml Kaliumhydroxid in Methanol(10%) versetzt wird. Nach 45 Minuten wird eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Diethylether extrahiert, Die wässrige Phase wird dann mit 6 N Salzsäure angesäuert und mit Diethylether extrahiert. Die Diethyletherphase wird getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Man erhält 50 mg 4-(3-Methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure.

### **2-Hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeriansäure**

Aus 1,5 g Magnesium und 10 g 2-Methyl-2-phenylpropylchlorid in 100 ml Diethylether wird das Grignard-Reagenz hergestellt, das nach Reaktion mit 10 g Trifluorbrenztraubensäureethylester 9,5 g 2-Hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeriansäureethylester, Kp.  $90^\circ\text{C}$  / 0,045 hPa, gibt.

7,5 g des Ethylesters werden mit 100 ml Kaliumhydroxid in Methanol (10%) 18 Stunden im Rückfluß gekocht. Nach Einengen im Vakuum wird der Rückstand in Wasser gelöst und mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 2 N Salzsäure angesäuert und mit Diethylether extrahiert. Nach Eindampfen des Lösemittels erhält man 3,2 g 2-Hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeriansäure als farblose Kristalle, Fp.  $124-126^\circ\text{C}$ .

### **4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäure**

1,3 g wasserfreies Zinkchlorid und 13,2 g gekörntes Mangan werden in 100 ml Tetrahydrofuran zum Sieden erhitzt und mit 0,2 ml Methallylbromid 30 Minuten gekocht. Dann wird die Lösung von 25 g Methallylbromid und 17 g Trifluorbrenztraubensäure-ethylester in 80 ml Tetrahydrofuran im Laufe von 2 Stunden bei Siedehitze zugetropft und eine weitere Stunde gekocht. Dann gibt man unter Eiskühlung gesättigte Ammoniumchloridlösung und 300 ml Ethylacetat zu, rührt 30 Minuten bei  $0^\circ\text{C}$  und wäscht die abgetrennte Ethylacetat-Phase mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und dreimal mit Wasser. Das Lösemittel wird getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. Man erhält 17,6 g 2-Hydroxy-4-methylen-2-trifluormethyl-valeriansäureethylester, Kp.  $48^\circ\text{C}$  / 1 hPa.

Zu 5 ml 4-Fluoranisol und 0,9 g 2-Hydroxy-4-methylen-2-trifluormethyl-valeriansäureethylester werden 0,8 g wasserfreies Aluminiumchlorid gegeben. Nach 40 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird auf eiskalte 2 N Salzsäure gegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetat-Phase wird mit 1 N Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan / Ethylacetat (1:1) erhält man 1g 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäureethylester, Fp.  $38-39^\circ\text{C}$ .

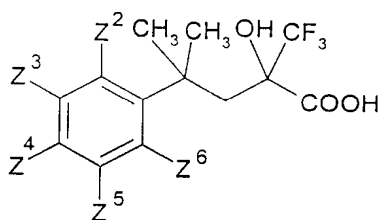
1,9 g 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäureethylester werden mit 40 ml Kaliumhydroxid im Methanol (10%) 2 Stunden im Rückfluß gekocht. Nach Eindampfen des Lösemittels im Vakuum wird Wasser zugegeben, mit Hexan extrahiert und die abgetrennte Wasserphase mit 6 N Salzsäure angesäuert. Nach Extraktion mit Ethylacetat wird die Ethylacetat-Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Der Rückstand wird aus Hexan kristallisiert. Man erhält 1,55 g 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäure, Fp. 102-104 °C.

**2-Hydroxy-4-methyl-4-(2-thienyl)-2-trifluormethyl-valeriansäure und 2-Hydroxy-4-methyl-4-(3-thienyl)-2-trifluormethyl-valeriansäure**

Analog wurde das Gemisch von 2-Hydroxy-4-methyl-4-(2-thienyl)-2-trifluormethyl-valeriansäure und 2-Hydroxy-4-methyl-4-(3-thienyl)-2-trifluormethyl-valeriansäure (9:1) hergestellt. Fp. 150-151°C.

Die Säuren der Tabelle 3 wurden analog hergestellt.

**Tabelle 3**



$Z^n$ ( $\neq \text{H}$ )	Fp. (°C)
$Z^4 = \text{CH}_3$	136-138
$Z^3 = Z^4 = \text{CH}_3$	115-117
$Z^3 = Z^5 = \text{CH}_3$	118
$Z^4 = \text{Br}$	131-132
$Z^4 = \text{Cl}$	133-135



$Z^4 = F$	140-141
$Z^2 = OCH_3$	98-99
$Z^4 = OCH_3$	129-130
$Z^2 = Z^5 = OCH_3$	136-137
$Z^2 = OCH_3, Z^5 = CH_3$	106-107
$Z^2 = OCH_3, Z^4 = F$	103-106
$Z^2 = OCH_3, Z^5 = F$	102-104
$Z^4 = OCH_3, Z^2 = F$	122-124
$Z^4 = OCH_3, Z^3 = F$	108-109
$Z^2 = OCH_3, Z^5 = Cl$	103-105
$Z^3/Z^4 = (CH_2)_3$	118-119
$Z^3/Z^4 = -CH=CH-CH=CH-$	137
$Z^2 = OCH_3, Z^4 = Br$	115-116
$Z^2 = Br, Z^4 = OCH_3,$	122-124
$Z^4 = C_6H_5$	162-163
$Z^2 = OCH_3, Z^4 = CH(CH_3)_2$	137-138

Durch Umwandlung nach Standardverfahren werden weitere Säuren aus vorstehenden Säuren oder ihren Vorstufen erhalten:

### 2-Hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-4-(4-vinylphenyl)-valeriansäure

Durch Erhitzen von 4-(4-Bromphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäureethylester, Tributylvinylzinn, Tri-o-tolylphosphin und Bis-tri-o-tolylphosphin-palladium-II-chlorid in Dimethylformamid auf 120°C erhält man 2-Hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-4-(4-vinylphenyl)-valeriansäureethylester, der durch alkalische Verseifung die Titelverbindung, Fp. 73-74°C, gibt.

**4-(4-Acetylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäure**

Analog zur vorstehenden Verbindung aus 4-(4-Bromphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäureethylester, Tributyl-1-ethoxyvinylzinn, Tri-o-tolylphosphin und Bis-tri-o-tolylphosphin-palladium-II-chlorid in Dimethylformamid auf 120°C und anschließende saure Hydrolyse des Enolethers und alkalische Verseifung, Fp. 158-162°C.

**4-(4-Acetyl-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäure**

Analog zur vorstehenden Verbindung aus 4-(4-Brom-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäureethylester, Tributyl-1-ethoxyvinylzinn, Tri-o-tolylphosphin und Bis-tri-o-tolylphosphin-palladium-II-chlorid in Dimethylformamid auf 120°C, Öl.

**4-(4-Cyanphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäure**

Aus 4-(4-Bromphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäureethylester, Zinkcyanid und Tetrakis-triphenylphosphin-palladium in Dimethylformamid bei 140°C. Nach Verseifung erhält man die Titelsäure als Schaum.

**4-(4-Carbamoylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäure**

erhält man durch Behandlung des Ethylesters der vorstehenden Säure mit Wasserstoffperoxid und Verseifung, Fp. 244-245°C.

**4-(4-Cyan-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäure**

Aus 4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäureethylester, Zinkcyanid und Tetrakis-triphenylphosphin-palladium in Dimethylformamid bei 140°C. Nach Verseifung erhält man die Titelsäure als amorphes Pulver.

**4-(3-Brom-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäure**

Aus 2-Hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäureethylester durch Bromierung mit N-Bromsuccinimid in Dimethylformamid bei 0°C und anschließende Verseifung, Fp. 94-96°C.

**2-Hydroxy-4-methyl-4-(3-nitro-4-methoxyphenyl)-2-trifluormethyl-valeriansäure**

Diese Verbindung wird durch Umsetzung von 2,5 g 2-Hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäureethylester mit 4 ml 100 prozentiger Salpetersäure in 12 ml Trifluoressigsäure über eine Stunde bei 0°C erhalten, Fp. 79-80°C.

**4-(4-Jod-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure**

Zu 24,2 mmol Methylmagnesiumbromid in 23 ml Diethylether werden 3,2 g 4-Jod-2-methoxybenzoesäure-methylester in 10 ml Diethylether gegeben. Nach 20 Stunden wird Ammoniumchloridlösung zugegeben, die Etherphase abgetrennt, getrocknet und eingedampft. 2,4 g des Rückstands werden in 10 ml Dichlormethan gelöst, mit 714 mg 2-Trimethylsilyloxyacrylsäure-ethylester versetzt, auf -70°C gekühlt und mit 0,27 ml Zinn(IV)chlorid versetzt. Nach 15 Minuten wird die Lösung auf Kaliumcarbonatlösung gegeben. Nach Extraktion mit Diethylether wird die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. 500 mg des so erhaltenen 4-(4-Jod-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäureethylesters werden mit 8,6 ml 1 M Natriumhydroxid in Ethanol / Wasser (2 : 1, v/v) 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser wird mit Diethylether extrahiert, die Wasserphase mit 1 m Salzsäure angesäuert und mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknen und Eindampfen erhält man 410 mg 4-(4-Jod-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure als gelbliches Öl.

**4-(3-Chlorphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure**

wird analog dem vorstehenden Ausführungsbeispiel als amorphes Pulver erhalten.

**4-(3-Bromphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure**

wird analog dem vorstehenden Ausführungsbeispiel als amorphes Pulver erhalten.

**4-(2-Jodphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure**

wird analog dem vorstehenden Ausführungsbeispiel als amorphes Pulver erhalten.

**4-(3-Jodphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure**

wird analog dem vorstehenden Ausführungsbeispiel als amorphes Pulver erhalten.

**4-(4-Jodphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure**

wird analog dem vorstehenden Ausführungsbeispiel als Öl erhalten.

**4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure**

wird analog dem vorstehenden Ausführungsbeispiel erhalten, Fp. 58-60°C.

**4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-2-oxo-valeriansäure**

wird analog dem vorstehenden Ausführungsbeispiel als Öl erhalten.

**3-(1-Phenylcyclopentyl)-brenztraubensäure**

wird analog dem vorstehenden Ausführungsbeispiel aus 1-Phenylcyclopentanol mit 2-Trimethylsilyloxy-acrylsäure-ethylester und Zinn(IV)chlorid als Öl erhalten.

**4-Toluolsulfonsäure-(2-hydroxy-4-phenyl-2-trifluormethyl-pentyl)ester**

Aus 2,6 g Magnesiumspänen und 15 ml 2-Phenyl-1-chlorpropan in Diethylether wird eine Grignardlösung bereitet, zu der bei -30°C innerhalb von 30 Minuten 15 ml Oxalsäurediethylester gegeben werden. Es wird eine Stunde bei -20°C und 2 Stunden bei 0°C gerührt und dann mit gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt. Die Diethylether-Phase wird abgetrennt, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft und im Vakuum destilliert. Man erhält 17,7 g 2-Oxo-4-phenylvaleriansäureethylester, Kp. 98-100°C / 0,03 hPa.

4,4 g 2-Oxo-4-phenylvaleriansäureethylester werden in 40 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei -78°C mit 3,6 ml Trifluormethyl-trimethylsilan und 2 ml 1 M Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 24 Stunden bei -78°C werden weitere 20 ml 1 M Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran zugegeben. Man rührt 1,5 Stunden bei 0°C, setzt Ethylacetat und gesättigte Kochsalzlösung zu, trennt die organische Phase ab und wäscht sie mit ges. Kochsalzlösung und Wasser. Dann wird getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft und am Kugelrohr destilliert. Man erhält 4,4 g 2-Hydroxy-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeriansäureethylester, Kp. 95-100°C / 0,04 hPa.

4,35 g 2-Hydroxy-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeriansäureethylester werden in 100 ml Diethylether gelöst und bei 0°C mit 1,3 g Lithiumaluminiumhydrid eine Stunde bei 0°C und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man setzt unter Kühlung wenig Wasser zu und rührt eine Stunde. Die Diethyletherphase wird abgetrennt, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft und am Kugelrohr destilliert. Man erhält 4,1 g 4-Phenyl-2-trifluormethyl-1,2-pentandiol, Kp. 120 °C / 0,04 hPa.

4,25 g 4-Phenyl-2-trifluormethyl-1,2-pentandiol in 30 ml Pyridin werden bei 0°C mit 3,8 g 4-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt. Nach 16 Stunden bei 0°C wird im Vakuum eingeeengt, mit Ethylacetat versetzt, mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Durch Kristallisation aus Ethylacetat/Hexan erhält man 4,9 g 4-Toluolsulfonsäure-(2-hydroxy-4-phenyl-2-trifluormethyl-pentyl)ester, Fp. 95-96°C.

Analog wird 4-Toluolsulfonsäure-(2-hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-trifluormethyl-pentyl)ester erhalten, Fp. 78°C.

Analog wurde 4-Toluolsulfonsäure-[4-(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentyl]ester, Fp. 80-81°C, und 4-Toluolsulfonsäure-[2-hydroxy-4-(2-methoxy-5-fluorphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-pentyl]ester hergestellt, Fp. 93-95°C.

### **2-(2-Phenylpropyl)-2-trifluormethyl-oxiran**

400 mg 4-Toluolsulfonsäure-(2-hydroxy-4-phenyl-2-trifluormethyl-pentyl)ester in 5 ml Dimethylformamid werden bei 0°C mit 35 mg Natriumhydrid (80% in Mineralöl) versetzt. Nach einer Stunde bei 0°C wird mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethan-Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Der Rückstand wird destilliert. Man erhält 200 mg 2-(2-Phenylpropyl)-2-trifluormethyl-oxiran, Kp. 110°C / 1 hPa.

### **4-Brom-5-aminophthalid**

23 g 3-Brom-4-nitro-1,2-xylol werden in 200 ml Pyridin und 600 ml Wasser suspendiert und bei 60°C portionsweise mit 260 g Kaliumpermanganat versetzt, wobei die Temperatur auf 90°C steigt. Man erwärmt noch 2 Stunden auf 95°C, filtriert, säuert das Filtrat mit Salzsäure an und extrahiert mit Diethylether. Nach Eindampfen des Lösemittels erhält man 27 g 3-Brom-4-nitrophthalsäure.

12 g der Säure werden 15 Minuten auf 220°C erhitzt und danach am Kugelrohr destilliert. Bei 0,03 hPa destillieren 10 g 3-Brom-4-nitrophthalsäureanhydrid über.

Das Anhydrid wird in 120 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C mit 78,8 ml einer 0,5 M Lösung von Natriumborhydrid in Dimethylformamid langsam versetzt. Nach drei Stunden bei 0°C wird vorsichtig 2 n Salzsäure zugesetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Nach Waschen mit Kaliumbicarbonatlösung, Trocknen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und Eindampfen der Ethylacetatphase erhält man 6,6 g 4-Brom-5-nitrophthalid.

6,6 g 4-Brom-5-nitrophthalid werden in 45 ml Ethanol gelöst und zu einem auf 60°C erwärmten und gut gerührten Gemisch von 65 g Eisen-II-sulfat, 220 ml Wasser und 65 ml Ammoniak (33%) getropft. Nach 2 Stunden bei 60°C wird das Gemisch fünfmal mit 200 ml Diethylether ausgerührt. Die Diethyletherphasen werden eingedampft. Als Rückstand werden 4,1 g 4-Brom-5-aminophthalid erhalten, Fp. 176-180°C.

**6-Brom-5-aminophthalid**

4-Brom-5-nitrophthalsäureanhydrid wird analog dem vorstehend beschriebenen Verfahren aus 4-Brom-5-nitro-1,2-xylol hergestellt.

Durch Kochen mit Ethanol wird daraus ein Gemisch von 2-Brom-6-ethoxycarbonyl-3-nitro-benzoesäure und 3-Brom-2-ethoxycarbonyl-4-nitro-benzoesäure gewonnen.

Zu 7,2 ml einer 0,66 m Lösung von Dimethylformamid in Dichlormethan werden bei 0°C vorsichtig 1,2 ml Oxalylchlorid getropft. Die Lösung wird 1 Stunde bei 0°C und 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand in 7 ml Acetonitril suspendiert, auf -35°C gekühlt und tropfenweise mit 1,5 g des Estergemisches versetzt. Nach einer Stunde bei derselben Temperatur wird auf -70°C abgekühlt und 2,4 ml einer 2 m Lösung von Natriumborhydrid in Dimethylformamid zugetropft. Man rührt 20 Stunden bei Raumtemperatur, setzt Wasser zu, alkalisiert mit Kaliumcarbonat und extrahiert mit Diethylether. Die Diethylether-Phase wird getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Man erhält ein Gemisch von 5-Brom-6-nitrophthalid und 6-Brom-5-nitrophthalid, das an Kieselgel mit Hexan / Ethylacetat (95:5) getrennt wird.

Die Reduktion zum Aminophthalid erfolgt wie oben beschrieben. Man erhält 6-Brom-5-aminophthalid, Fp. 235-241°C.

**5-Amino-3-(1-propenyl)-phthalid**

5 g 2-Brom-4-nitrobenzoesäure werden durch 2-stündiges Kochen mit 30 ml Thionylchlorid und Abdestillieren überschüssigen Thionylchlorids ins Säurechlorid überführt, das in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und zu 3 ml Allylamin in 20 ml Tetrahydrofuran getropft wird. Nach 20 Stunden bei Raumtemperatur wird zwischen 1 N Salzsäure und Ethylacetat verteilt, die Ethylacetatphase mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Der Rückstand wird mit Hexan kristallisiert. Man erhält 5,6 g 2-Brom-4-nitrobenzoesäure-allylamid, Fp. 98-100°C.

Dieses Material wird in 35 ml Ethanol gelöst und zu einem auf 60°C erwärmten und gut gerührten Gemisch von 50 g Eisen-II-sulfat, 170 ml Wasser und 50 ml Ammoniak (33%) getropft. Nach 2 Stunden bei 60°C wird das Gemisch 5 mal mit 200 ml Diethylether ausgerührt, die Diethyletherphasen werden eingedampft und der Rückstand wird mit Hexan kristallisiert. Man erhält 3,1 g 4-Amino-2-brom-benzoesäure-allylamid, Fp. 115-117°C.

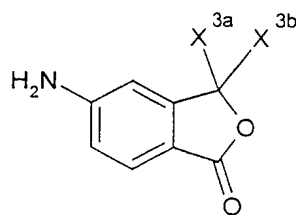
11 g 4-Amino-2-brom-benzoesäure-allylamid, 5,2 ml Acetonylaceton und 200 mg 4-Toluolsulfonsäure werden 1,5 Stunden mit Wasserabscheider im Rückfluß gekocht. Dann wird die Lösung mit Ethylacetat verdünnt, mit 1 N Salzsäure und danach mit Kaliumcarbonatlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Der Rückstand wird mit Hexan kristallisiert. Man erhält 13,4 g N-allyl-2-brom-4-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-benzamid, Fp. 136-138°C.

3 g N-allyl-2-brom-4-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-benzamid in 100 ml Dimethoxyethan werden bei -70°C mit 14,2 ml 1,4 M Butyllithium in Hexan versetzt. Nach 30 Minuten bei -70°C werden 1,63 ml Crotonaldehyd zugegeben. Man läßt die Lösung auf Raumtemperatur erwärmen, rührt 20 Stunden weiter, setzt 50 ml 50-prozentige Essigsäure zu und erwärmt 6 Stunden auf 60°C. Dann verdünnt man mit Wasser, extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die Ethylacetatphase mit Kaliumcarbonatlösung. Die Ethylacetatphase wird getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Der Rückstand ergibt nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan Ethylacetat (98:2) 1,1 g kristallines 5-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)-3-(1-propenyl)-phthalid, Fp. 91-95°C

1,1 g 5-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)-3-(1-propenyl)-phthalid, 8,56 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 4,58 g Kaliumhydroxid in 75 ml Ethanol/Wasser (16:6,8, vv) werden 24 Stunden bei 120 °C erhitzt. Das Lösemittel wird abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatphase wird getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft und an Kieselgel chromatographiert. Mit Dichlormethan / Methanol (99:1) erhält man 640 mg 5-Amino-3-(1-propenyl)-phthalid, Fp. 125-130°C.

Analog erhält man die Phthalide der Tabelle 4.

**Tabelle 4**



$\text{X}^{3a} / \text{X}^{3b}$	Fp. [°C]
$\text{CH}_3 / \text{H}$	152-156
$\text{CH}_3 / \text{CH}_3$	94-97
$\text{C}_2\text{H}_5 / \text{H}$	137-140

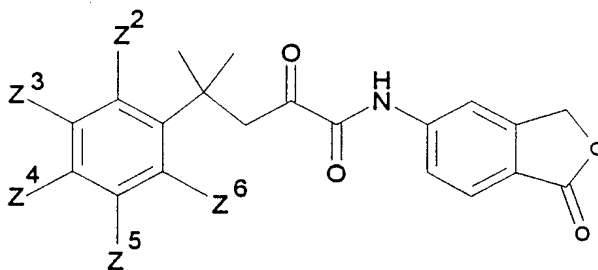
$C_2H_5 / C_2H_5$	95-96
$CH=CH_2 / H$	89-93
$-(CH_2)_4-$	105-110

#### 4-Brom-5-(4-methyl-2-oxo-4-phenyl-valeroylamino)-phthalid

412 mg 4-Methyl-4-phenyl-2-oxovaleriansäure werden in 10 ml Dimethylacetamid gelöst und unter Argon bei  $-8^{\circ}C$  mit 261 mg Thionylchlorid versetzt. Nach 20 Minuten Rühren bei  $-3$  bis  $+3^{\circ}C$  werden 228 mg 4-Brom-5-aminophthalid zugegeben. Man rührt 1,5 Stunden bei Raumtemperatur, versetzt dann mit Wasser, extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet ( $Na_2SO_4$ ) und erhält nach Eindampfen des Lösemittels und Behandeln mit Diethylether 360 mg 4-Brom-5-(4-methyl-2-oxo-4-phenyl-valeroylamino)-phthalid, Fp.  $150-152^{\circ}C$ .

Analog zur Darstellung von 4-Brom-5-(4-methyl-2-oxo-4-phenyl-valeroylamino)-phthalid werden die Verbindungen der Tabellen 5 und 6 erhalten.

Tabelle 5



Beispiel	$Z^n$ $Z \neq H$	Fp. ( $^{\circ}C$ )
	$Z^2 = I$	205-207
	$Z^3 = Cl$	170-171
	$Z^3 = Br$	168-169
	$Z^3 = I$	155-157



**5-[3-(1-Phenyl-cyclopropyl)-2-oxo-propionylamino]-phthalid**

wurde analog dem für 4-Brom-5-(4-methyl-2-oxo-4-phenyl-valeroylamino)-phthalid beschriebenen Verfahren aus 5-Aminophthalid und 3-(1-Phenyl-cyclopropyl)-2-oxo-propionsäure erhalten, Fp.132-138°C.

**5-[3-(1-Phenyl-cyclobutyl)-2-oxo-propionylamino]-phthalid**

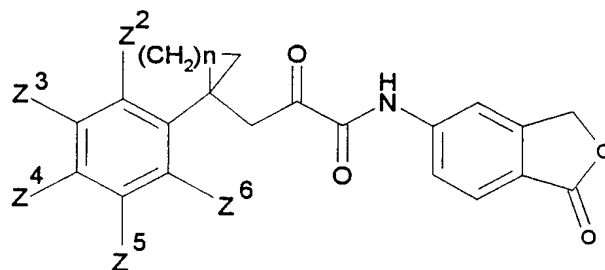
wurde analog dem für 4-Brom-5-(4-methyl-2-oxo-4-phenyl-valeroylamino)-phthalid beschriebenen Verfahren aus 5-Aminophthalid und 3-(1-Phenyl-cyclobutyl)-2-oxo-propionsäure erhalten, Fp.142-146°C.

**5-[3-(1-Phenyl-cyclohexyl)-2-oxo-propionylamino]-phthalid**

wurde analog dem für 4-Brom-5-(4-methyl-2-oxo-4-phenyl-valeroylamino)-phthalid beschriebenen Verfahren aus 5-Aminophthalid und 3-(1-Phenyl-cyclohexyl)-2-oxo-propionsäure erhalten, Fp.120-123°C.

Ebenso wurden die Verbindungen der Tabelle 6 hergestellt:

Tabelle 6



Beispiel	n	Z <sup>n</sup> (≠ H)	Fp. (°C)
	1	3-F	142-146
	1	2-Cl	148-151
	1	4-Cl	161-170
	1	2-Br	172-178
	1	3-Br	152-159
	1	2,4-Cl <sub>2</sub>	135-138
	1	3-OCH <sub>3</sub>	140-153
	1	3-CF <sub>3</sub>	166-170
	3		140-144
	3	4-CH <sub>3</sub>	Öl
	4	4-OCH <sub>3</sub>	129-130

#### 6-[3-(1-Phenyl-cyclopropyl)-2-oxo-propionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

wurde analog dem für 4-Brom-5-(4-methyl-2-oxo-4-phenyl-valeroylamino)-phthalid beschriebenen Verfahren aus 6-Amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on und 3-(1-Phenyl-cyclopropyl)-2-oxo-propionsäure erhalten, Fp. 197-200°C.

**6-[3-(1-Phenyl-cyclobutyl)-2-oxo-propionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

wurde analog 6-[3-(1-Phenyl-cyclopropyl)-2-oxo-propionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on unter Verwendung von 3-(1-Phenyl-cyclobutyl)-2-oxo-propionsäure erhalten, Fp.155-156°C.

**6-[3-(1-Phenyl-cyclohexyl)-2-oxo-propionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

wurde analog 6-[3-(1-Phenyl-cyclopropyl)-2-oxo-propionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on unter Verwendung von 3-(1-Phenyl-cyclohexyl)-2-oxo-propionsäure erhalten, Fp.132-134°C

**5-(4,4- Dimethyl-2-oxo-5-hexenoylamino)-phthalid**

wurde analog dem für 4-Brom-5-(4-methyl-2-oxo-4-phenyl-valeroylamino)-phthalid beschriebenen Verfahren aus 5-Aminophthalid und 4,4-Dimethyl-2-oxo-5-hexensäure erhalten, Fp.103-104°C.

**6-Brom-5-(4-methyl-2-oxo-4-phenyl-valeroylamino)-phthalid**

Analog dem vorhergehenden Beispiel wird aus 2,0 g 4-Methyl-4-phenyl-2-oxovaleriansäure und 1,11 g 6-Brom-5-aminophthalid mit 1,27 g Thionylchlorid in 60 ml Dimethylacetamid 1,7 g 6-Brom-5-(4-methyl-2-oxo-4-phenyl-valeroylamino)-phthalid erhalten, Fp. 148-150°C.

**5-[4-(4-Jod-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeroylamino)-phthalid**

wurde analog dem für 4-Brom-5-(4-methyl-2-oxo-4-phenyl-valeroylamino)-phthalid beschriebenen Verfahren aus 5-Aminophthalid und 4-(4-Jod-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure als Schaum erhalten.

**5-[4-(4-Jodphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeroylamino)-phthalid**

wurde analog dem für 4-Brom-5-(4-methyl-2-oxo-4-phenyl-valeroylamino)-phthalid beschriebenen Verfahren aus 5-Aminophthalid und 4-(4-Jodphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure als Öl erhalten.

**5-[4-(3-Jodphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeroylamino)-phthalid**

wurde analog dem für 4-Brom-5-(4-methyl-2-oxo-4-phenyl-valeroylamino)-phthalid beschriebenen Verfahren aus 5-Aminophthalid und 4-(3-Jodphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure erhalten, Fp. 160-161°C.

**5-[4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-2-oxo-valeroylamino)-phthalid**

wurde analog dem für 4-Brom-5-(4-methyl-2-oxo-4-phenyl-valeroylamino)-phthalid beschriebenen Verfahren aus 5-Aminophthalid und 4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-2-oxo-valeriansäure erhalten, Fp. 136-140°C.

**5-[3-(1-Phenyl-cyclopentyl)-2-oxo-propionylamino]-phthalid**

wurde analog dem für 4-Brom-5-(4-methyl-2-oxo-4-phenyl-valeroylamino)-phthalid beschriebenen Verfahren aus 5-Aminophthalid und 3-(1-Phenyl-cyclopentyl)-2-oxo-propionsäure erhalten, Fp. 140-144°C.

**6-[4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeroylamino)-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

wurde analog dem für 4-Brom-5-(4-methyl-2-oxo-4-phenyl-valeroylamino)-phthalid beschriebenen Verfahren aus 4-Methyl-2,3-benzoxazin-1-on und 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure erhalten, Fp. 171-173°C.

**6-[4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeroylamino)-4-ethyl-2,3-benzoxazin-1-on**

wurde analog dem für 4-Brom-5-(4-methyl-2-oxo-4-phenyl-valeroylamino)-phthalid beschriebenen Verfahren aus 4-Ethyl-2,3-benzoxazin-1-on und 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure erhalten, Fp. 157-158°C.

**6-Amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

60 g 2-Methyl-5-nitroacetophenon, 38,5 g 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol und 6 g p-Toluolsulfonsäure werden in 1 l Toluol mit einem Wasserabscheider bis zum Ende der Wasserentwicklung gekocht. Die Lösung wird mit Kalumbicarbonat gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Aus Pentan erhält man 71,7 g des kristallinen Ketals.

Dieses wird in 1,5 l Pyridin und 4,5 l Wasser mit 350 g Kaliumpermanganat, wie oben bei der Herstellung von 4-Brom-5-aminophthalid beschrieben, oxidiert. Man erhält 56,4 g 4-Nitro-2-(2,5,5-trimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-benzoesäure.

52 g der Säure werden in 500 ml Methanol und 500 ml Ethylacetat mit 10 g Palladium/Kohle (10%) hydriert. Man erhält aus Pentan 45,5 g der kristallinen Aminoverbindung.

10 g des Amins werden mit 100 ml konzentrierter Salzsäure 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Das Lösemittel wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit 15,7 g Hydroxylamin Hydrochlorid, 8,4 g Kaliumhydroxid, 120 ml Ethanol und 50 ml Wasser 12 Stunden am Rückfluß gekocht. Man verdünnt mit Wasser und saugt die Kristalle ab. Nach Trocknen erhält man 3,5 g 6-Amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on, Fp. 291-296°C.

#### **6-Amino-4-ethyl-2,3-benzoxazin-1-on**

wird analog aus 2-Methyl-5-nitropropiophenon erhalten, Fp 89-93°C.

#### **6-Amino-1-methyl-1H-benzotriazol**

ist in Heterocycles **36**, 259 (1993) beschrieben.

#### **5-Amino-benz[1.2.5]oxadiazol**

ist in Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna, **22**, 33,36.37 (1964) beschrieben.

#### **5-Amino-benz[1.2.5]thiadiazol**

ist in J. Heterocycl. Chem **11**, 777 (1974) beschrieben.

#### **5-Amino-1-indanon**

ist in J. Org. Chem **27**, 70 (1962) beschrieben.

#### **6-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalinon**

ist in J. Org. Chem **27**, 70 (1962) beschrieben.

**6-Amino-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-on**

wird durch katalytische Hydrierung (Palladium/Kohle) in Ethanol aus der entsprechenden Nitroverbindung (Canad. J. Chem. 61, 2643 (1983) hergestellt.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung. Weitere Verbindungen lassen sich durch Verwendung homologer/analoger Reagenzien herstellen. Die erforderlichen Ausgangsverbindungen sind vorstehend unter den "Ausgangsverbindungen" beschrieben.

**Beispiel 1 (Verfahren 1)****4-Brom-5-(2-hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeroylamino)-phthalid**

350 mg 4-Brom-5-(4-methyl-2-oxo-4-phenyl-valeroylamino)-phthalid werden unter Argon in 15 ml Dimethylformamid gelöst und unter Eiskühlung mit 0,77 ml Trifluormethyltrimethylsilan und 350 mg Caesiumcarbonat versetzt. Nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur werden 5 ml einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und einige Tropfen Wasser zugesetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusatz von 100 ml Wasser wird mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Man erhält 250 mg 4-Brom-5-(2-hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeroylamino)-phthalid, Fp. 187-194°C.

**Beispiel 2****6-Brom-5-(2-hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeroylamino)-phthalid**

wird analog Beispiel 1 aus 1,6 g 6-Brom-5-(4-methyl-2-oxo-4-phenyl-valeroylamino)-phthalid, 3,5 ml Trifluormethyltrimethylsilan und 1,6 g Caesiumcarbonat erhalten, Fp. 205-210°C.

**Beispiel 3****5-(2-Hydroxy-4-methyl-2-pentafluorethyl-4-phenyl-valeroylamino)-phthalid**

wird analog Beispiel 1 aus 20 mg 5-(4-Methyl-2-oxo-4-phenyl-valeroylamino)-phthalid, 0,1 ml Trimethyl-pentafluorethylsilan und 20 mg Caesiumcarbonat erhalten, Fp. 187-189°C.

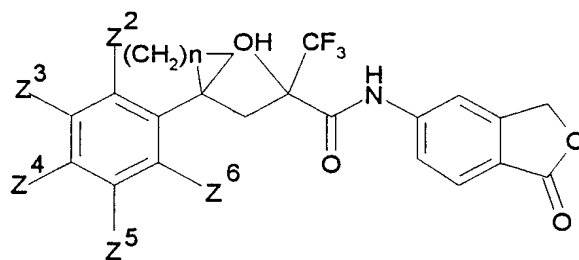
**Beispiel 4****5-[2-Hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid**

wird analog Beispiel 1 aus 30 mg 5-[4-(3-Methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeroylamino]-phthalid, 0,13 ml Trifluormethyltrimethylsilan und 30 mg Caesiumcarbonat erhalten, Fp. 173-178°C.

**Beispiel 5****5-(2-Hydroxy-4,4-dimethyl-2-trifluormethyl-5-hexenoylamino)-phthalid**

wird analog Beispiel 1 aus 200 mg 5-(4,4-Dimethyl-2-oxo-5-hexenoylamino)-phthalid, 0,22 ml Trifluormethyl-trimethylsilan und 258 mg Caesiumcarbonat erhalten, Fp. 153-157°C.

Analog Beispiel 1 werden die Verbindungen der Tabelle 7 erhalten

**Tabelle 7**

Beispiel	n	Z <sup>n</sup> (≠ H)	Fp. (°C)	Isomerie
6	1		168-175	Racemat
7	1		172-179	(+)-Enantiomer
8	1		172-179	(-)-Enantiomer
9	1	3-F	155-158	Racemat
10	1	2-Cl	192-194	Racemat
11	1	4-Cl	148-154	Racemat

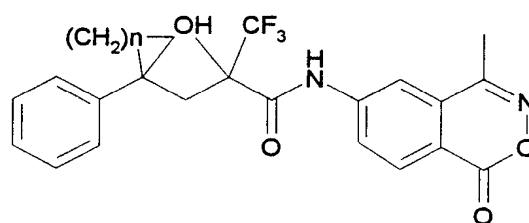


12	1	4-Cl	174-176	(+)-Enantiomer
13	1	4-Cl	173-175	(-)-Enantiomer
14	1	2-Br	163-165	Racemat
15	1	3-Br	189-191	Racemat
16	1	2,4-Cl <sub>2</sub>	216-218	Racemat
17	1	2-OCH <sub>3</sub>	200-208	(+)-Enantiomer
18	1	2-OCH <sub>3</sub>	195-208	(-)-Enantiomer
19	1	3-OCH <sub>3</sub>	225-228	Racemat
20	1	3-CF <sub>3</sub>	152-163	Racemat
21	2		182-188	Racemat
22	2		187-192	(+)-Enantiomer
23	2		188-192	(-)-Enantiomer
24	3		106-112	(+)-Enantiomer
25	3	4-CH <sub>3</sub>	179-183	Racemat

26	4		165-171	Racemat
27	4		170-174	(+)-Enantiomer
28	4		170-174	(-)-Enantiomer

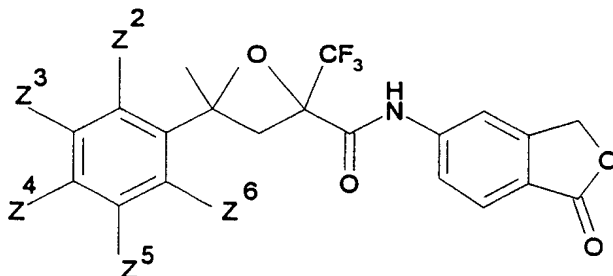
Verwendet man in Beispiel 1 anstelle des Aminophthalids 6-Amino-4-methylbenzoxazinon, so erhält man die in Tabelle 8 zusammengestellten Verbindungen.

Tabelle 8



Beispiel	n	Fp. (°C)	Isomerie
29	1	78-84	Racemat
30	1	227-235	(+)-Enantiomer
31		230-239	(-)-Enantiomer
32	2	174-184	Racemat
33	4	185-187	Racemat
34	4	90-97	(+)-Enantiomer
35	4	90-96	(-)-Enantiomer

Tabelle 9



Beispiel	Z <sup>n</sup> (≠ H)	Fp. (°C)
36	Z <sup>2</sup> = I	amorph
37	Z <sup>3</sup> = Cl	174
38	Z <sup>3</sup> = Br	182-183
39	Z <sup>3</sup> = I	190-191

## Beispiel 40

## 6-(2-Hydroxy-2,4-dimethyl-4-phenyl-valeroylamino)-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

72 mg 6-(4-methyl-4-phenyl-2-oxo-valeroylamino)-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on in 4 ml Tetrahydrofuran werden mit 3 ml Methylmagnesiumbromid (3 molar) bei 0°C versetzt. Nach 30 Minuten wird Ammoniumchloridlösung zugesetzt, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 1:1) erhält man 39 mg 6-(2-Hydroxy-2,4-dimethyl-4-phenyl-valeroylamino)-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on, Fp. 173-175°C.

## Beispiel 41 (Verfahren 2)

## 5-(2-Hydroxy-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeroylamino)-phthalid

500 mg 2-Hydroxy-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeriansäure (Eur. Anm. 0 253 500 (Imperial Chemical Industries)) in 10 ml Dimethylacetamid werden bei -15°C mit 0,14 ml Thionylchlorid versetzt. Nach 3 Stunden Rühren bei -15°C werden 600 mg 5-Aminophthalid (fest) zugegeben.

Die Lösung wird 2 Stunden bei  $-15^{\circ}\text{C}$  gerührt und dann 18 Stunden bei Raumtemperatur belassen, danach mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetat-Phase wird getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Der Rückstand wird mit Diethylether verrührt und abgesaugt. Man erhält 290 mg 5-(2-Hydroxy-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeroylamino)-phthalid, Fp.  $166-168^{\circ}\text{C}$ .

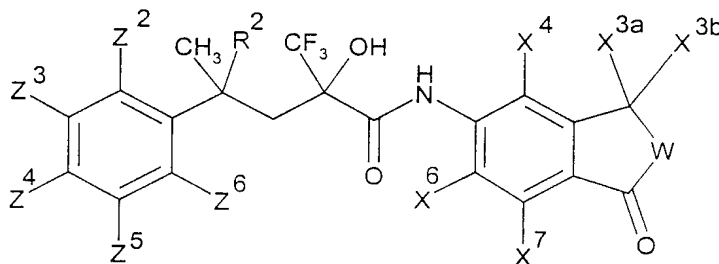
### Beispiel 42

#### 6-(2-Hydroxy-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeroylamino)-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

wird analog Beispiel 41 aus 784 mg 2-Hydroxy-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeriansäure in 17 ml Dimethylacetamid und 500 mg 6-Amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on erhalten. Fp.  $172-173^{\circ}\text{C}$ .

Analog Beispiel 41 werden die in Tabelle 10 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

TABELLE 10)



Beispiel	$\text{R}^2$	W	$\text{X}^n$ ( $\neq \text{H}$ )	$\text{Z}^n$ ( $\neq \text{H}$ )	Fp. ( $^{\circ}\text{C}$ )	Isomerie bzw. [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> ( $c=0,5$ ) (2)
43	H	O	$\text{X}^{3a}/\text{X}^{3b} = \text{H}/\text{CH}_3$		175-185	Diast.-Gem.
44	H	O	$\text{X}^{3a} = \text{H}, \text{X}^{3b} = \text{CH}_3$		175-178	+22,5
45	H	O	$\text{X}^{3a} = \text{H}, \text{X}^{3b} = \text{CH}_3$		210-213	-74
46	H	O	$\text{X}^{3a} = \text{CH}_3, \text{X}^{3b} = \text{H}$		210-213	+69,5
47	H	O	$\text{X}^{3a} = \text{CH}_3, \text{X}^{3b} = \text{H}$		175-179	-21,5
48	H	O	$\text{X}^{3a} = \text{C}_2\text{H}_5$		169-174	

49	H	O	$X^{3a} = \text{CH}=\text{CH}_2$		162-174	
50	H	O	$X^{3a} = \text{CH}=\text{CH}_2\text{-CH}_3$		160-162	
51	H	O	$X^{3a} = \text{CF}_3$		156-166	
52	H	O	$X^{3a} = X^{3b} = \text{CH}_3$		160-171	
53	H	O	$X^{3a} = X^{3b} = \text{C}_2\text{H}_5$		172-176	
54	H	O	$X^{3a} + X^{3b} = (\text{CH}_2)_4$		168-170	
55	H	O	$X^4 = \text{Br}$		180-185	
56	$\text{CH}_3$	O			159-162	
57	$\text{CH}_3$	O	$X^4 = \text{Br}$		187-194	
58	$\text{CH}_3$	O		$Z^2 = \text{CH}_3$	155-156	Racemat
59	$\text{CH}_3$	O		$Z^2 = \text{CH}_3$	148-149	(+)-Form
60	$\text{CH}_3$	O		$Z^2 = \text{CH}_3$	145-146	(-)-Form
61	$\text{CH}_3$	O		$Z^4 = \text{CH}_3$	189-190	

Tabelle 10 (Fortsetzung)

Beispiel	$R^2$	W	$X^n$ ( $\neq \text{H}$ )	$Z^n$ ( $\neq \text{H}$ )	Fp. ( $^{\circ}\text{C}$ )	Isomerie bzw. [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> ( $c=0,5$ ) (2)
62	$\text{CH}_3$	O		$Z^3 = Z^4 = \text{CH}_3$	206-207	Racemat
63	$\text{CH}_3$	O		$Z^3 = Z^4 = \text{CH}_3$	207-209	(+)-Form
64	$\text{CH}_3$	O		$Z^3 = Z^4 = \text{CH}_3$	207-209	(-)-Form
65	$\text{CH}_3$	O		$Z^3 = Z^5 = \text{CH}_3$	154	Racemat
66	$\text{CH}_3$	O		$Z^3 = Z^5 = \text{CH}_3$	188-189	(+)-Form
67	$\text{CH}_3$	O		$Z^3 = Z^5 = \text{CH}_3$	188	(-)-Form
68	$\text{CH}_3$	O		$Z^3/Z^4 = (\text{CH}_2)_3$	171-173	
69	$\text{CH}_3$	O		$Z^3/Z^4 = \text{-CH=CH-CH=CH-}$	218-219	

70	CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>4</sup> = F	177-178	
71	CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>4</sup> = Cl	184-185	
72	CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>4</sup> = Br	177-179	
73	CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub>	134-135	Racemat
74	CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>4</sup> = OCH <sub>3</sub>	183-184	
75	CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>2</sup> = Z <sup>5</sup> = OCH <sub>3</sub>	145	
76	CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>5</sup> = CH <sub>3</sub>	126-127	Racemat
77	CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>5</sup> = CH <sub>3</sub>	169-170	(+)-Form
78	CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>5</sup> = CH <sub>3</sub>	169	(-)-Form
79	CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>4</sup> = F	180-181	
80	CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>5</sup> = F	140-141	
81	CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>4</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>2</sup> = F	207	
82	CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>4</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>3</sup> = F	178-179	
83	CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>5</sup> = Cl	141	Racemat
84	CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>5</sup> = Cl	106-108	+105.5 (1)

Tabelle 10 (Fortsetzung)

Beispiel	R <sup>2</sup>	W	X <sup>n</sup> (≠H)	Z <sup>n</sup> (≠H)	Fp. (°C)	Isomerie bzw. [α] <sub>D</sub> (c=0.5) (2)
85	CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>5</sup> = Cl	105-207	-97 (1)
86	H	S			189-191	
87	CH <sub>3</sub>	S			173-175	
88	H	CH <sub>2</sub>			161-162	
89	H	O-CH <sub>2</sub> (3)			192-195	

Tabelle 10 (Fortsetzung)

Beispiel	R <sup>2</sup>	W	X <sup>n</sup> (≠H)	Z <sup>n</sup> (≠H)	Fp. (°C)	Isomerie bzw. [α] <sub>D</sub> (c=0,5) (2)
90	CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>4</sup> = CH=CH <sub>2</sub>	190-192	Racemat
91	CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>4</sup> = CN	230-233	Racemat
92	CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>4</sup> = COCH <sub>3</sub>	174-176	Racemat
93	CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>4</sup> = CONH <sub>2</sub>	130-132	Racemat
94	CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>4</sup> = Br	144-145	Racemat
95	CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>4</sup> = Br	176-177	(+)-Enantiomer
96	CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>4</sup> = Br	177-178	-139,6
97	CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>2</sup> = Br, Z <sup>4</sup> = OCH <sub>3</sub>	197-198	Racemat
98	CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>4</sup> = CN	135-136	Racemat
99	CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>3</sup> = NO <sub>2</sub> , Z <sup>4</sup> = OCH <sub>3</sub>	202-206	Racemat
100	CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>2</sup> = COCH <sub>3</sub> , Z <sup>4</sup> = CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	135	Racemat
101	CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>3</sup> = COCH <sub>3</sub> , Z <sup>4</sup> = OCH <sub>3</sub>	213-214	Racemat

(1) Die in Tabelle 10 aufgeführten optisch aktiven Verbindungen wurden analog Beispiel 88 getrennt.

(2) In Methanol.

(3) Bildung eines 1-Isochromanons.

### Beispiel 102

#### (+) und (-) 5-[2-Hydroxy-4-methyl-4-(2-methoxyphenyl)-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid

Das Enantiomerengemisch aus Beispiel 73 wird durch Chromatographie an chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD<sup>®</sup>, Fa DAICEL) mit Hexan/2-Propanol/Ethanol (900:25:25, vvv) getrennt. Man erhält so aus 200 mg Racemat

73 mg (-)-Form, Fp. 136-137°C, α<sub>D</sub> = -194,8° (c = 0,5 in Chloroform),

59 mg (+)-Form, Fp. 135-136°C, α<sub>D</sub> = +192,2° (c = 0,5 in Chloroform).

**Beispiel 103****5-[2-Hydroxy-4-methyl-4-(2-thienyl)-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid und 5-[2-Hydroxy-4-methyl-4-(3-thienyl)-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid**

Das Gemisch von 2-Hydroxy-4-methyl-4-(2-thienyl)-2-trifluormethyl-valeriansäure und 2-Hydroxy-4-methyl-4-(3-thienyl)-2-trifluormethyl-valeriansäure (9:1) wurde analog Beispiel 41 mit 5-Aminophthalid umgesetzt. Nach chromatographischer Trennung der Positionsisomeren und Racemattrennung analog Beispiel 102 erhält man

(+)-5-[2-Hydroxy-4-methyl-4-(2-thienyl)-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid, Fp. 166°C,  $\alpha_D = +163,6^\circ$  (c= 0,5 in Chloroform), (-)-5-[2-Hydroxy-4-methyl-4-(2-thienyl)-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid, Fp. 166°C,  $\alpha_D = -160,8^\circ$  (c= 0,5 in Chloroform), (+)-5-[2-Hydroxy-4-methyl-4-(3-thienyl)-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid, Fp. 135°C und (-)-5-[2-Hydroxy-4-methyl-4-(3-thienyl)-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid, Fp. 135°C.

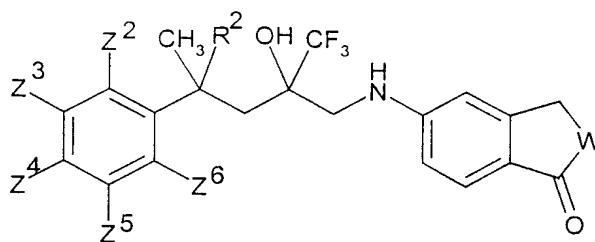
**Beispiel 104 (Verfahren 3)****5-(2-Hydroxy-4-phenyl-2-trifluormethyl-pentylamino)-phthalid**

760 mg 5-Acetamido-phthalid in 20 ml Dimethylformamid werden bei 0°C mit 144 mg Natriumhydrid (80% in Mineralöl) und nach 20 Minuten mit 800 mg 4-Toluolsulfonsäure-(2-hydroxy-4-phenyl-2-trifluormethyl-pentyl)ester versetzt. Nach 16 Stunden bei 60°C wird das Lösemittel im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Ethylacetat gelöst, mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (2:1) werden 266 mg 5-(2-Hydroxy-4-phenyl-2-trifluormethyl-pentylamino)-phthalid erhalten, Fp. 110°C.

Analog Beispiel 104 werden die Verbindungen der Tabelle 11 erhalten.



Tabelle 11



Beispiel	R <sup>2</sup>	W	Z <sup>n</sup> (≠H)	Fp. (°C)	Isomerie bzw. [α] <sub>D</sub> (c=0,5) (2)
105	H	O		110	Racemat
106	H	O		123	+18,6
107	H	O		123	-18,4
108	CH <sub>3</sub>	O		139-140	Racemat
109	CH <sub>3</sub>	O		159-160	+12,0 (4)
110	CH <sub>3</sub>	O		160-161	-12,5 (4)
111	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>4</sup> = F	148-149	Racemat
112	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>4</sup> = F	162-164	+9,0
113	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>4</sup> = F	162-164	-6,7
114	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>5</sup> = F	148-149	
115	H	CH <sub>2</sub>		161-162	
116	H	OCH <sub>2</sub> (3)		127-128	

(1) Die in Tabelle 11 aufgeführten optisch aktiven Verbindungen wurden analog Beispiel 102 getrennt.

(2) In Methanol

(3) Bildung eines 1-Isochromanons.

(4) In Chloroform.

**Beispiel 117****4-Ethyl-6-(2-hydroxy-4-phenyl-2-trifluormethyl-pentylamino)-2,3-benzoxazin-1-on**

Die Verbindung wird analog Beispiel 104 aus 151 mg 6-Acetamido-4-ethyl-2,3-benzoxazin-2-on, 208 mg 4-Toluolsulfonsäure-(2-hydroxy-4-phenyl-2-trifluormethyl-pentyl)ester und 36 mg Natriumhydrid erhalten, Fp. 161-163°C.

**Beispiel 118****1-(4-Nitro-3-trifluormethylanilino)-4-phenyl-2-trifluormethyl-2-pentanol**

100 mg 4-Nitro-3-trifluormethylacetanilid in 2 ml Dimethylformamid werden bei 0°C mit 12 mg Natriumhydrid (80% in Mineralöl) und nach 20 Minuten mit 150 mg 2-(2-Phenylpropyl)-2-trifluormethyl-oxiran versetzt. Man rührt 16 Stunden bei 60°C, verdünnt mit Wasser und extrahiert mit Ethylacetat. Nach Waschen mit Wasser wird die Ethylacetat-Phase getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Man erhält 80 mg N-(2-Hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeroyl)-4-nitro-3-trifluormethylanilin, Fp. 119-120°C.

Nach Racemattrennung analog Beispiel 102 erhält man

die (-)-Form,  $[\alpha]_D = -49,6^\circ$  (c= 0,5 in Chloroform),

die (+)-Form,  $[\alpha]_D = +48,8^\circ$  (c= 0,5 in Chloroform).

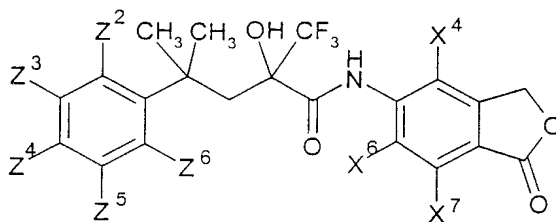
**Beispiel 119 (Verfahren 4)****6-(3-Hydroxy-3-methyl-1-butyryl)-5-(2-hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeroylamino)-phthalid**

150 mg der Bromverbindung aus Beispiel 2 werden zusammen mit 30 mg 2-Methyl-3-butyryl-2-ol, 0,24 mg Kupfer-I-jodid und 0,9 mg Triphenylphosphin in 1,5 ml Pyridin gelöst und unter Argon mit 0,25 mg Bis-triphenylphosphin-palladium-II-chlorid versetzt. Nach 5 Stunden Kochen am Rückfluß werden weitere 30 mg 2-Methyl-3-butyryl-2-ol zugegeben und man kocht 20 Stunden im Rückfluß. Man verdünnt mit Wasser und extrahiert mit Ethylacetat. Die Ethylacetat-Phase wird getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Mit Cyclohexan/Ethylacetat (1:1) erhält man 60 mg kristallines 6-(3-Hydroxy-3-methyl-1-butyryl)-5-(2-hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeroylamino)-phthalid, Fp. 162-168 °C.

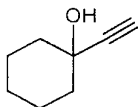
**Beispiel 120****6-Acetyl-5-(2-hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeroylamino)-phthalid**

100 mg der Bromverbindung aus Beispiel 2 werden zusammen mit 95 mg Tributyl-(1-ethoxyvinyl)-zinn und 8 mg Bis-triphenylphosphin-palladium-II-chlorid in 4 ml Toluol unter Argon gelöst. Nach 5 Stunden Kochen am Rückfluß werden weitere 45 mg Bis-triphenylphosphin-palladium-II-chlorid zugegeben und man kocht 20 Stunden am Rückfluß. Man gibt 1 N Salzsäure zu und extrahiert mit Ethylacetat. Die Ethylacetat-Phase wird getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Das Rohprodukt wird in 3 ml Tetrahydrofuran und 3 ml 2 N Salzsäure 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt mit Wasser und extrahiert mit Ethylacetat. Nach Waschen mit Wasser wird getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Der Rückstand wird mit Diethylether / Pentan verrieben und man erhält so 21 mg kristallines 6-Acetyl-5-(2-hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeroylamino)-phthalid. Fp. 195-199°C.

Analog Beispiel 119 und 120 werden die Verbindungen der Tabelle 12 erhalten.

**Tabelle 12**

Beispiel	$X^n$ ( $\neq H$ )	$Z^n$ ( $\neq H$ )	Fp. (°C)
121	$X^4 = CH=CH_2$		Schaum
122	$X^6 = CH=CH_2$		191-197
123	$X^6 = C(OC_2H_5)=CH_2$		160-163
124	$X^6 = C\equiv C-CH_2OH$		208-211

125	$X^6 = C_6H_5$		160-163
126	$X^6 = $ 		157-158
127	$X_6 = C_6H_4OCH_3$ (p-)		125-127
128		$Z^3 = CH=CH_2$	178-180
129		$Z^3 = C_2H_5$ (*)	152-153
130		$Z^3 = COCH_3$ (**)	220
131		$Z^3 = CN$	112
132		$Z^4 = CH=CH_2$	190-192
133		$Z^4 = COCH_3$ (**)	205-207

(\*) Durch katalytische Hydrierung aus der Vinylverbindung erhalten.

(\*\*) Durch milde saure Hydrolyse aus dem Enolether erhalten.

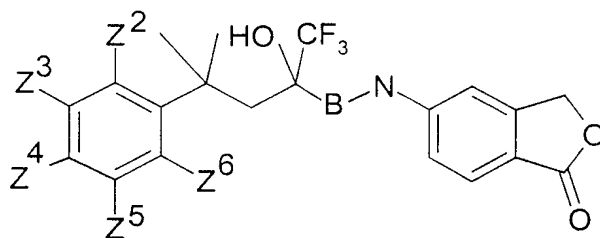
#### Beispiel 134 (Verfahren 5)

##### 5-[4-(3-Fluor-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-4-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid

132 mg 5-[4-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-4-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid (Beispiel 82) werden in 15 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 1,2 ml einer 1 M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan versetzt. Nach 16 Stunden bei 0°C wird dem Gemisch Eis, Ethylacetat und Kalumbicarbonat zugesetzt und die Ethylacetat-Phase abgetrennt, getrocknet ( $Na_2SO_4$ ) und eingedampft. Aus Ethylacetat/ Diisopropylether / Hexan erhält man 120 mg 5-[4-(3-Fluor-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-4-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid, Fp. 139-140°C.

Analog Beispiel 86 werden die in Tabelle 13 aufgeführten Verbindungen erhalten.

Tabelle 13



Beispiel	B	Z <sup>n</sup> (≠H)	Fp. (°C)	Isomerie bzw. [α] <sub>D</sub> (c=0.5) (2)
135	C=O	Z <sup>2</sup> = OH	222-224	
136	C=O	Z <sup>4</sup> = OH	228-230	
137	C=O	Z <sup>2</sup> = Z <sup>5</sup> = OH	265-267	
138	C=O	Z <sup>2</sup> = OH, Z <sup>5</sup> = CH <sub>3</sub>	215-217	Racemat
139	C=O	Z <sup>2</sup> = OH, Z <sup>5</sup> = CH <sub>3</sub>	173-174	(+)-Form
140	C=O	Z <sup>2</sup> = OH, Z <sup>5</sup> = CH <sub>3</sub>	173-174	(-)-Form
141	C=O	Z <sup>2</sup> = OH, Z <sup>4</sup> = F	240-242	
142	C=O	Z <sup>2</sup> = OH, Z <sup>5</sup> = F	201-202	
143	C=O	Z <sup>4</sup> = OH, Z <sup>2</sup> = F	242-243	
144	C=O	Z <sup>2</sup> = OH, Z <sup>5</sup> = Cl	220-221	
145	CH <sub>2</sub>	Z <sup>2</sup> = OH, Z <sup>5</sup> = F	156-157	Racemat
146	CH <sub>2</sub>	Z <sup>2</sup> = OH, Z <sup>5</sup> = F	157-159	+23,5
147	CH <sub>2</sub>	Z <sup>2</sup> = OH, Z <sup>5</sup> = F	157-159	-18,7
148	C=O	Z <sup>2</sup> = OH, Z <sup>4</sup> = Br	224-226	Racemat
149	C=O	Z <sup>3</sup> = NO <sub>2</sub> , Z <sup>4</sup> = OH	167-169	Racemat
150	C=O	Z <sup>3</sup> = Cl, Z <sup>4</sup> = OH	168-169	Racemat
151	C=O	Z <sup>3</sup> = Br, Z <sup>4</sup> = OH	105	Racemat

(1) Die in Tabelle 13 aufgeführten optisch aktiven Verbindungen wurden analog Beispiel 102 getrennt.

(2) In Methanol.

### Beispiel 152

#### **5-[4-(3-Fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-4-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid**

66 mg (3-Fluor-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-4-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid werden mit 126 mg Kaliumcarbonat und 108 mg 5-Chlor-1phenyl-1H-tetrazol in 3 ml Dimethylformamid 16 Stunden gerührt. Dann wird das Dimethylformamid im Vakuum abdestilliert und der Rückstand zwischen 1N Salzsäure und Ethylacetat verteilt. Nach Waschen mit Wasser wird die Ethylacetat-Phase getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft und der Rückstand an Kieselgel mit Hexan / Ethylacetat (1:1) chromatographiert. Das Produkt wird in 10 ml Methanol mit 30 mg Palladium/Kohle (10%) hydriert. Nach Entfernen des Katalysators und Eindampfen des Lösemittels wird das Produkt an Kieselgel mit Hexan / Ethylacetat (1:1) chromatographiert. Man erhält 49 mg 5-[4-(3-Fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-4-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid, Fp. 157°C.

Durch Racematspaltung analog Beispiel 102 erhält man die (+)-Form mit Fp. 140-141°C und die (-)-Form mit Fp. 141°C .

### Beispiel 153

#### **5-[2-Hydroxy-4-methyl-4-(3-tolyl)-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid**

Die Verbindung wird analog dem vorhergehenden Beispiel aus 57 mg 5-[2-Hydroxy-4-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid hergestellt, Fp. 152-153°C.

Durch Racematspaltung analog Beispiel 102 erhält man die (+)-Form mit Fp. 148-149°C und die (-)-Form mit Fp. 145-146°C .

### Beispiel 154

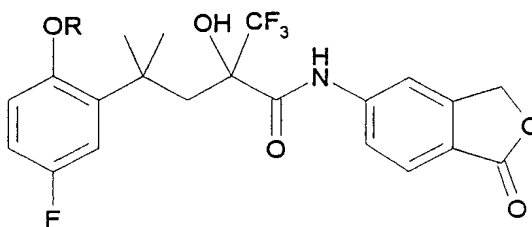
#### **5-[4-(5-Fluor-2-ethoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-4-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid**

44 mg 5-[4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-4-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid werden in 1 ml Dimethylformamid mit 28 mg Kaliumcarbonat und 50 mg Ethyljodid 24 stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt dann mit Wasser, extrahiert mit Ethylacetat,

wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und erhält nach Eindampfen des Lösemittels 35 mg 5-[4-(5-Fluor-2-ethoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-4,2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid, Fp.  $108^\circ\text{C}$ .

Analog Beispiel 154 wurden die Verbindungen der Tabelle 14 hergestellt

**Tabelle 14**



Beispiel	R	Fp. ( $^\circ\text{C}$ )	Isomerie bzw. $[\alpha]_D$ ( $c=0,5$ ) (2)
155	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	153-154	Racemat
156	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	152	Racemat
157	$\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}_2$	187-189	Racemat
158	$\text{CH}_2\text{CN}$	170-172	Racemat
159	$\text{CH}_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$	145	Racemat
160	$\text{CH}_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$	143	-131,5
161	$\text{CH}_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$	142-143	(+)-Form

### Beispiel 162

**5-[4-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid**

22 mg 5-[2-Hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid werden in 1,5 ml Methanol mit 20 mg N-Chlorsuccinimid 5 Stunden gerührt. Man verteilt das Gemisch dann in Eiswasser, Natriumhydrogencarbonatlösung und Ethylacetat, trocknet die Ethylacetatphase und dampft sie ein. So erhält man 20 mg 5-[4-(3-Brom-4-methoxyphenyl)-2-

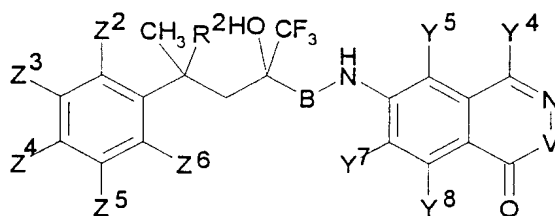
hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid, das nach Umkristallisation aus Isopropylether bei 189-191°C schmilzt.

**5-[4-(3-Chlor-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid**

wird aus 5-[4-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid durch Etherspaltung analog Beispiel 134 erhalten, Fp. 105°C.

Nach den obengenannten Verfahren wurden die 2,3-Benzoxazinon- und Phthalazinonderivate der Tabelle 15 hergestellt.

**Tabelle 15**



Beispiel	R <sup>2</sup>	V	Z <sup>n</sup> (≠H)	B	Y <sup>n</sup> (≠H)	Fp. (°C)	Isomerie bzw. [α] <sub>D</sub> (c=0,5) (2)
163	H	O		C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	165-166	Racemat
164	H	O		C=O	Y <sup>4</sup> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	159-160	Racemat
165	CH <sub>3</sub>	O		C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	185	+162
166	CH <sub>3</sub>	O		C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	184-185	-182
167	CH <sub>3</sub>	O		C=O	Y <sup>4</sup> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	148-153	Racemat
168	CH <sub>3</sub>	O		C=O	Y <sup>4</sup> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	159-160	+173
169	CH <sub>3</sub>	O		C=O	Y <sup>4</sup> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	159-160	-175



Beispiel	R <sup>2</sup>	V	Z <sup>n</sup> (≠H)	B	Y <sup>n</sup> (≠H)	Fp. (°C)	Isomerie bzw. [α] <sub>D</sub> (c=0,5) (2)
170	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub>	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	161-163	Racemat
171	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub>	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	173-175	-54,7 (4)
172	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub>	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	173-175	+52,2
173	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub>	C=O	Y <sup>4</sup> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	164	Racemat
174	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub>	C=O	Y <sup>4</sup> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	190-191	(+)-Form
175	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub>	C=O	Y <sup>4</sup> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	190-191	-161,3 (CHCl <sub>3</sub> )
176	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>5</sup> = F	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	165	Racemat
177	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>5</sup> = F	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	188-189	(+)-Form
178	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>5</sup> = F	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	187-188	-132,8 (CHCl <sub>3</sub> )
179	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>5</sup> = F	C=O	Y <sup>4</sup> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	126-128	Racemat
180	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>5</sup> = F	C=O	Y <sup>4</sup> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	170-171	-147,4
181	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>5</sup> = F	C=O	Y <sup>4</sup> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	171	(+)-Form
182	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>5</sup> = Cl	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	182-184	Racemat
183	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>5</sup> = Cl	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	198-199	(+)-Form
184	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>5</sup> = Cl	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	197-198	-90,2
185	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>4</sup> = Br	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	206-207	Racemat
186	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>4</sup> = Br	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	194-198	(+)-Form
187	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>4</sup> = Br	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	196-198	-122,2 (CHCl <sub>3</sub> )
188	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	222-223	Racemat
189	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	C=O	Y <sup>4</sup> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	187-188	Racemat
190	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	C=O	Y <sup>4</sup> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	160	-63,7
191	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	C=O	Y <sup>4</sup> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	160	(+)-Form
192	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>4</sup> = F	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	188-190	Racemat

193	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>4</sup> = Br	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	219-220	Racemat
194	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>4</sup> = Br	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	231-233	-49,3
195	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>4</sup> = Br	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	231-233	(+)-Form
196	CH <sub>3</sub>	O		C=O	Y <sup>4</sup> = CF <sub>3</sub>	175-183	
197	CH <sub>3</sub>	NH		C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>		
198	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>		C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>		
199	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OH, Z <sup>5</sup> = F	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	234-236	Racemat
200	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OH, Z <sup>5</sup> = F	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	232-234	(-)-Form
201	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OH, Z <sup>5</sup> = F	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	232-234	- 34,1
202	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OH, Z <sup>4</sup> = Br	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	248-250	Racemat
203	CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>3</sup> = NO <sub>2</sub> , Z <sup>4</sup> = OCH <sub>3</sub>	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	215-217	Racemat
204	H	O		CH <sub>2</sub>	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	148-149	Racemat
205	CH <sub>3</sub>	O		CH <sub>2</sub>	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	132-133	Racemat
206	CH <sub>3</sub>	O		CH <sub>2</sub>	Y <sup>4</sup> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	121-122	Racemat

(1) Die in Tabelle 15 aufgeführten optisch aktiven Verbindungen wurden analog Beispiel 102 getrennt.

(2) In Methanol.

### Beispiel 207

#### 5-(2-Hydroxy-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeroylamino)-benz[1.2.5]oxadiazol

Die Verbindung wurde analog Beispiel 41 aus 2-Hydroxy-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeriansäure und 5-Amino-benz[1.2.5]oxadiazol erhalten. Fp. 192°C.

**Beispiel 208****5-(2-Hydroxy-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeroylamino)-benzo[1.2.5]thiadiazol**

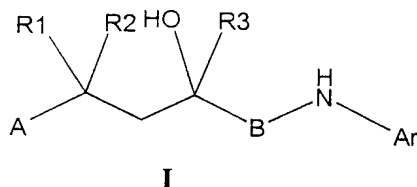
Die Verbindung wurde analog Beispiel 41 aus 2-Hydroxy-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeriansäure und 5-Amino-benzo[1.2.5]thiadiazol erhalten. Fp. 166-167°C.

**Beispiel 209****6-(2-Hydroxy-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeroylamino)-1-methyl-benzotriazol**

Die Verbindung wurde analog Beispiel 41 aus 2-Hydroxy-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeriansäure und 6-Amino-1-methyl-benzotriazol erhalten. Fp. 194-196°C.

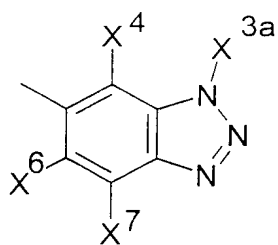
## Patentansprüche

### 1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

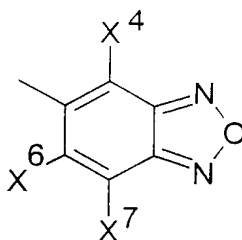


worin

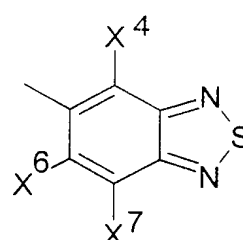
- R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und für ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe oder ein Halogenatom, ferner gemeinsam mit dem C-Atom der Kette für einen Ring mit insgesamt 3-7 Gliedern,
- R<sup>3</sup> für eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Alkylgruppe oder eine teilweise oder vollständig fluorierte C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Alkylgruppe,
- A für einen gegebenenfalls durch einen oder mehrere Reste, ausgewählt aus Halogenatomen, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppen, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenylgruppen -CR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, wobei R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoffatome oder C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Alkylgruppen bedeuten, Hydroxygruppen, Hydroxygruppen, die eine C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Acylgruppe, eine C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Carbalkoxyalkylgruppe, eine C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Cyanalkylgruppe, eine C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> unsubstituierte oder substituierte Allylgruppe, eine C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> unsubstituierte oder substituierte Propargylgruppe, eine C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxyalkylgruppe, eine teilweise oder vollständig durch Fluoratom substituierte C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe tragen, der Cyan- oder Nitrogruppe, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxygruppen, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylthigruppen, mono- oder disubstituierten C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> Aminogruppen oder teilweise oder vollständig fluorierten C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Alkylgruppen substituierten mono- oder bicyclischen aromatischen Ring,
- für eine Estergruppe -COOR<sup>4</sup>, wobei R<sup>4</sup> eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe bedeutet,
- für eine Alkenylgruppe -CR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, wobei R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Halogenatome, Arylreste oder C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Alkylgruppen bedeuten,
- für eine Alkynylgruppe -C≡CR<sup>5</sup>, wobei R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Alkylgruppe bedeutet,
- für eine teilweise oder vollständig fluorierte C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> -Alkylgruppe,
- B für eine Carbonyl- oder eine CH<sub>2</sub>-Gruppe und
- Ar für ein Ringsystem, ausgewählt aus der Gruppe der allgemeinen Teilformeln 2 - 11, stehen,



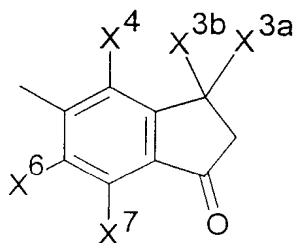
2



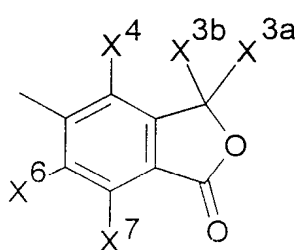
3



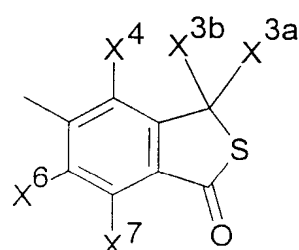
4



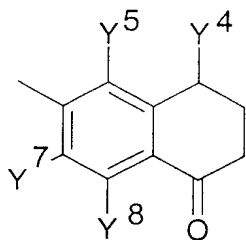
5



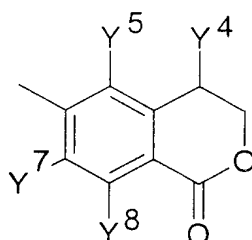
6



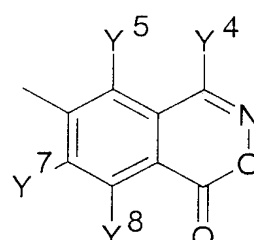
7



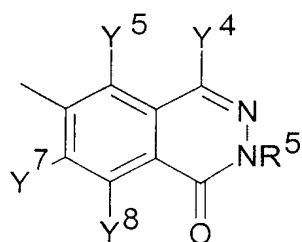
8



9



10

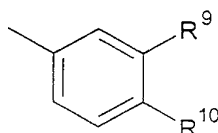


11

worin

die Reste X<sup>3a</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup> (in der Teilformel 2), X<sup>4</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup> (in den Teilformeln 3 und 4), X<sup>3a</sup>, X<sup>3b</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup> (in den Teilformeln 5, 6 und 7) oder Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>7</sup>, Y<sup>8</sup> (in den Teilformeln 8, 9, 10 und 11) gleich oder verschieden und ausgewählt sind aus Wasserstoffatomen, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppen, die zusätzlich noch eine gegebenenfalls mit einer C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe veretherte oder mit einer C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkanoylgruppe veresterte Hydroxygruppe enthalten können, teilweise oder

vollständig fluorierten C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Alkylgruppen, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenylgruppen  
 -CR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, wobei R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> die oben genannte Bedeutung haben, Alkynylgruppen  
 -C≡CR<sup>5</sup>, wobei R<sup>5</sup> die oben genannte Bedeutung hat,  
 die Reste X<sup>3a</sup> und X<sup>3b</sup> ferner gemeinsam mit dem C-Atom des benzokondensierten  
 Ringsystems **5**, **6** oder **7** einen Ring mit insgesamt 3-7 Gliedern bilden können  
 sowie darüber hinaus die Reste X<sup>4</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup> (in den Teilformeln **2**, **3**, **4**, **5**, **6** und **7**) oder Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>,  
 Y<sup>7</sup>, Y<sup>8</sup> (in den Teilformeln **8**, **9**, **10** und **11**) ausgewählt sind aus Halogenatomen,  
 Hydroxygruppen, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxygruppen oder C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkanoylgruppen,  
 ferner für den Fall, daß B in der allgemeinen Formel I für eine CH<sub>2</sub>-Gruppe steht, Ar zusätzlich  
 für einen Phenylrest der allgemeinen Teilformel **12** steht,

**12**

worin R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gleich oder verschieden sind und eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe, ein Halogenatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxygruppe, eine teilweise oder vollständig fluorierte C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Alkylgruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylthiogruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylsulfinylgruppe oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylsulfonylgruppe bedeuten,  
 sowie für den Fall, daß B für eine CH<sub>2</sub>-Gruppe steht, die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Säuren.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 in Form des Racemats oder Diastereomerengemisches.
3. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 in Form der getrennten optischen Isomeren.
4. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und für ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe, ferner gemeinsam mit dem C-Atom der Kette für einen Cyclopropylring stehen.
5. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>3</sup> für eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Perfluoralkylgruppe steht.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß A für einen gegebenenfalls durch einen oder mehrere Reste, ausgewählt aus Fluoratomen, Chloratomen, Bromatomen, Methylgruppen, Ethylgruppen,  $(\text{CH}_2)_n$ -Gruppe ( $n=3,4,5$ ), die mit 2 benachbarten C-Atomen des Aromaten A einen Ring mit  $n+2$  Gliedern bildet und die Unsättigungen enthalten kann, Vinylgruppen, Hydroxygruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen substituierten Benzol-, Naphthalin- oder Thiophenring steht.
7. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $\text{X}^{3a}$  für ein Wasserstoffatom oder eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ -Alkylgruppe steht.
8. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $\text{X}^{3a}$  und  $\text{X}^{3b}$  gleich oder verschieden sind und für ein Wasserstoffatom oder eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ -Alkylgruppe stehen.
9. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $\text{X}^4$ ,  $\text{X}^6$  und  $\text{X}^7$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom stehen.
10. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $\text{Y}^4$  für eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ -Alkylgruppe oder eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$  Perfluoralkylgruppe steht.
11. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $\text{Y}^5$ ,  $\text{Y}^7$  und  $\text{Y}^8$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom stehen.
12. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  gleich oder verschieden sind und für ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe, ferner gemeinsam mit dem C-Atom der Kette für einen Cyclopropylring, und  $\text{R}^3$  für eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$  Perfluoralkylgruppe, A für einen gegebenenfalls durch einen oder mehrere Reste, ausgewählt aus Fluoratomen, Chloratomen, Bromatomen, Methylgruppen, Ethylgruppen,  $(\text{CH}_2)_n$ -Gruppe ( $n=3,4,5$ ), die mit 2 benachbarten C-Atomen des Aromaten A einen Ring mit  $n+2$  Gliedern bildet und die Unsättigungen enthalten kann, Vinylgruppen, Hydroxygruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen substituierten Benzol-, Naphthalin- oder Thiophenring und entweder  $\text{X}^{3a}$  für ein Wasserstoffatom oder eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ -Alkylgruppe oder  $\text{X}^{3a}$  und  $\text{X}^{3b}$  gleich oder verschieden sind und für ein Wasserstoffatom oder eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ -Alkylgruppe, und  $\text{X}^4$ ,  $\text{X}^6$  und  $\text{X}^7$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom oder  $\text{Y}^4$  für eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ -Alkylgruppe oder eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$  Perfluoralkylgruppe und  $\text{Y}^5$ ,  $\text{Y}^7$  und  $\text{Y}^8$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom

oder ein Halogenatom stehen, und die anderen Substituenten alle in der Formel 1 angegebenen Bedeutungen haben.

13. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin Ar für ein Ringsystem der Teilformel 6 steht.

14. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin Ar für ein Ringsystem der Teilformel 7 steht.

15. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin Ar für ein Ringsystem der Teilformel 10 steht.

16. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin Ar für ein Ringsystem der Teilformel 11 steht.

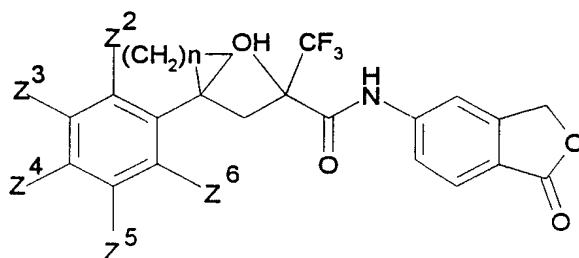
17. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, nämlich

- 4-Brom-5-(2-hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeroylamino)-phthalid,
- 6-Brom-5-(2-hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeroylamino)-phthalid,
- 5-(2-Hydroxy-4-methyl-2-pentafluorethyl-4-phenyl-valeroylamino)-phthalid,
- 5-[2-Hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,
- 5-[2-Hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,
- 5-[2-Hydroxy-4-(2-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,
- 5-[4-(2-Fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,
- 5-[4-(4-Fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,
- 5-[4-(4-Chlorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,
- 5-[4-(4-Bromphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,
- 5-[2-Hydroxy-4-methyl-4-(4-tolyl)-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,
- 5-[2-Hydroxy-4-methyl-4-(3-tolyl)-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,
- 5-[4-(4-Cyanphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,
- 5-[4-(3,4-Dimethylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,
- 5-[4-(3,5-Dimethylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,
- 5-[2-Hydroxy-4-(2-methoxy-5-methylphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,
- 5-[4-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,
- 5-[4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,
- 5-[2-Hydroxy-4-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,
- 5-[4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,
- 5-[4-(2-Fluor-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,



5-[4-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,  
5-(2-Hydroxy-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeroylamino)-phthalid,  
5-[2-Hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,  
5-[4-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,  
5-(2-Hydroxy-4-phenyl-2-trifluormethyl-pentylamino)-phthalid,  
5-(2-Hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-trifluormethyl-pentylamino)-phthalid,  
5-[4-(4-Fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-phthalid,  
5-[4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-phthalid,  
6-Acetyl-5-(2-hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeroylamino)-phthalid,  
5-[4-(3-Fluor-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,  
5-[4-(3-Fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid,  
6-(3-Hydroxy-3-methyl-1-butynyl)-5-(2-hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeroylamino)-phthalid,  
6-(2-Hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeroylamino)-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on,  
6-(2-Hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-trifluormethyl-valeroylamino)-4-trifluormethyl-2,3-benzoxazin-1-on,  
4-Ethyl-6-(2-hydroxy-4-phenyl-2-trifluormethyl-pentylamino)-2,3-benzoxazin-1-on,  
4-Ethyl-6-[2-hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-2,3-benzoxazin-1-on,  
6-[2-Hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on,  
4-Ethyl-6-[2-hydroxy-4-methyl-4-(4-methylphenyl)-2-trifluormethyl-valeroylamino]-2,3-benzoxazin-1-on,  
6-[4-(4-Bromophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-ethyl-2,3-benzoxazin-1-on,  
4-Ethyl-6-[4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-2,3-benzoxazin-1-on,  
6-[4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on,  
1-(4-Nitro-3-trifluormethylanilino)-4-phenyl-2-trifluormethyl-2-pentanol,  
1-(4-Nitro-3-trifluormethylanilino)-4-phenyl-2-trifluormethyl-2-pentanol,  
5-(2-Hydroxy-4,4-dimethyl-2-trifluormethyl-5-hexenoylamino)-phthalid,  
5-[2-Hydroxy-3-(1-phenyl-cyclopropyl)-2-trifluormethyl-propionylamino]-phthalid,  
5-[2-Hydroxy-3-(1-phenyl-cyclobutyl)-2-trifluormethyl-propionylamino]-phthalid,  
5-[2-Hydroxy-3-(1-phenyl-cyclohexyl)-2-trifluormethyl-propionylamino]-phthalid,  
6-(2-Hydroxy-2,4-dimethyl-4-phenyl-valeroylamino)-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on,  
5-[4-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid.

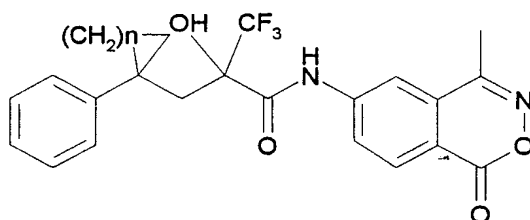
18. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, nämlich die Verbindungen



n	Z <sup>n</sup> (≠ H)	Isomerie
1		Racemat
1		(+)-Enantiomer
1		(-)-Enantiomer
1	3-F	Racemat
1	2-Cl	Racemat
1	4-Cl	Racemat
1	4-Cl	(+)-Enantiomer
1	4-Cl	(-)-Enantiomer
1	2-Br	Racemat

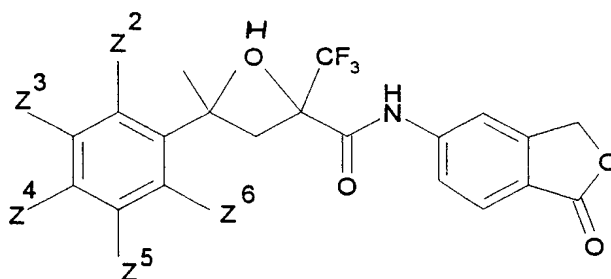
1	3-Br	Racemat
1	2,4-Cl <sub>2</sub>	Racemat
1	2-OCH <sub>3</sub>	(+)-Enantiomer
1	2-OCH <sub>3</sub>	(-)-Enantiomer
1	3-OCH <sub>3</sub>	Racemat
1	3-CF <sub>3</sub>	Racemat
2		Racemat
2		(+)-Enantiomer
2		(-)-Enantiomer
3		(+)-Enantiomer
3	4-CH <sub>3</sub>	Racemat
4		Racemat
4		(+)-Enantiomer
4		(-)-Enantiomer

19. Verbindungen der allgemeinen Formel nach Anspruch 1, nämlich die Verbindungen



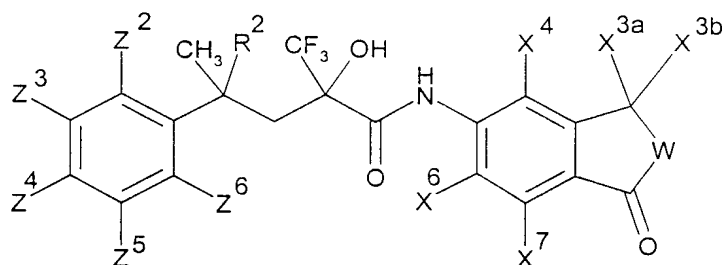
n	Isomerie
1	Racemat
1	(+)-Enantiomer
	(-)-Enantiomer
2	Racemat
4	Racemat
4	(+)-Enantiomer
4	(-)-Enantiomer

20. Verbindungen der allgemeinen Formel nach Anspruch 1, nämlich die Verbindungen



$Z^n$ ( $\neq H$ )
$Z^2 = I$
$Z^3 = Cl$
$Z^3 = Br$
$Z^3 = I$

21. Verbindungen der allgemeinen Formel nach Anspruch 1, nämlich die Verbindungen



$R^2$	W	$X^n$ ( $\neq H$ )	$Z^n$ ( $\neq H$ )	Isomerie
H	O	$X^{3a}/X^{3b} = H/CH_3$		Diast.-Gem.
H	O	$X^{3a} = H, X^{3b} = CH_3$		(+)-Form
H	O	$X^{3a} = H, X^{3b} = CH_3$		(-)-Form
H	O	$X^{3a} = CH_3, X^{3b} = H$		(+)-Form
H	O	$X^{3a} = CH_3, X^{3b} = H$		(-)-Form
H	O	$X^{3a} = C_2H_5$		
H	O	$X^{3a} = CH=CH_2$		
H	O	$X^{3a} = CH=CH_2-CH_3$		

H	O	$X^{3a} = CF_3$		
H	O	$X^{3a} = X^{3b} = CH_3$		
H	O	$X^{3a} = X^{3b} = C_2H_5$		
H	O	$X^{3a}, X^{3b} = (CH_2)_4$		
H	O	$X^4 = Br$		
CH <sub>3</sub>	O			
CH <sub>3</sub>	O	$X^4 = Br$		
CH <sub>3</sub>	O		$Z^2 = CH_3$	Racemat
CH <sub>3</sub>	O		$Z^2 = CH_3$	(+)-Form
CH <sub>3</sub>	O		$Z^2 = CH_3$	(-)-Form
CH <sub>3</sub>	O		$Z^4 = CH_3$	

$R^2$	W	$X^n$ ( $\neq H$ )	$Z^n$ ( $\neq H$ )	Isomerie
CH <sub>3</sub>	O		$Z^3 = Z^4 = CH_3$	Racemat
CH <sub>3</sub>	O		$Z^3 = Z^4 = CH_3$	(+)-Form
CH <sub>3</sub>	O		$Z^3 = Z^4 = CH_3$	(-)-Form
CH <sub>3</sub>	O		$Z^3 = Z^5 = CH_3$	Racemat
CH <sub>3</sub>	O		$Z^3 = Z^5 = CH_3$	(+)-Form
CH <sub>3</sub>	O		$Z^3 = Z^5 = CH_3$	(-)-Form
CH <sub>3</sub>	O		$Z^3/Z^4 = (CH_2)_3$	
CH <sub>3</sub>	O		$Z^3/Z^4 = -CH=CH-CH=CH-$	
CH <sub>3</sub>	O		$Z^4 = F$	
CH <sub>3</sub>	O		$Z^4 = Cl$	
CH <sub>3</sub>	O		$Z^4 = Br$	
CH <sub>3</sub>	O		$Z^2 = OCH_3$	Racemat

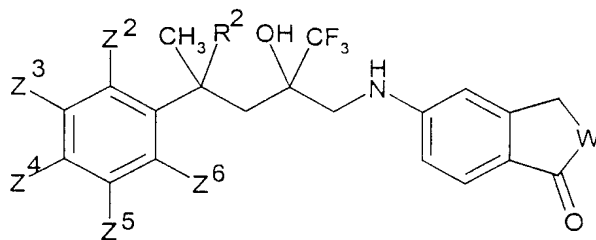
CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>4</sup> = OCH <sub>3</sub>	
CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>2</sup> = Z <sup>5</sup> = OCH <sub>3</sub>	
CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>5</sup> = CH <sub>3</sub>	Racemat
CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>5</sup> = CH <sub>3</sub>	(+)-Form
CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>5</sup> = CH <sub>3</sub>	(-)-Form
CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>4</sup> = F	
CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>5</sup> = F	
CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>4</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>2</sup> = F	
CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>4</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>3</sup> = F	
CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>5</sup> = Cl	Racemat
CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>5</sup> = Cl	(+)-Form

R <sup>2</sup>	W	X <sup>n</sup> (≠H)	Z <sup>n</sup> (≠H)	Isomerie
CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>5</sup> = Cl	(-)-Form
H	S			
CH <sub>3</sub>	S			
H	CH <sub>2</sub>			
H	O-CH <sub>2</sub> (3)			

R <sup>2</sup>	W	X <sup>n</sup> (≠H)	Z <sup>n</sup> (≠H)	Isomerie
CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>4</sup> = CH=CH <sub>2</sub>	Racemat
CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>4</sup> = CN	Racemat
CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>4</sup> = COCH <sub>3</sub>	Racemat
CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>4</sup> = CONH <sub>2</sub>	Racemat
CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>4</sup> = Br	Racemat

CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>4</sup> = Br	(+)-Enantiomer
CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>4</sup> = Br	(-)-Form
CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>2</sup> = Br, Z <sup>4</sup> = OCH <sub>3</sub>	Racemat
CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>4</sup> = CN	Racemat
CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>3</sup> = NO <sub>2</sub> , Z <sup>4</sup> = OCH <sub>3</sub>	Racemat
CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>2</sup> = COCH <sub>3</sub> , Z <sup>4</sup> = CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Racemat
CH <sub>3</sub>	O		Z <sup>3</sup> = COCH <sub>3</sub> , Z <sup>4</sup> = OCH <sub>3</sub>	Racemat

22. Verbindungen der allgemeinen Formel nach Anspruch 1, nämlich die Verbindungen

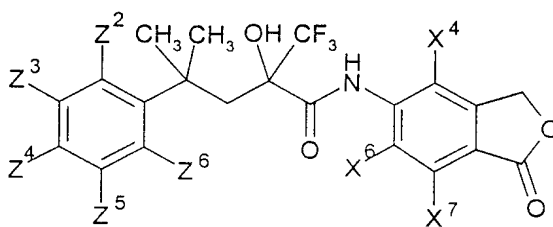


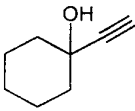
R <sup>2</sup>	W	Z <sup>n</sup> (≠H)	Isomerie
H	O		Racemat
H	O		(+)-Form
H	O		(-)-Form
CH <sub>3</sub>	O		Racemat
CH <sub>3</sub>	O		(+)-Form
CH <sub>3</sub>	O		(-)-Form
CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>4</sup> = F	Racemat
CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>4</sup> = F	(+)-Form
CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>4</sup> = F	(-)-Form



CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>5</sup> = F	
H	CH <sub>2</sub>		
H	OCH <sub>2</sub> (3)		

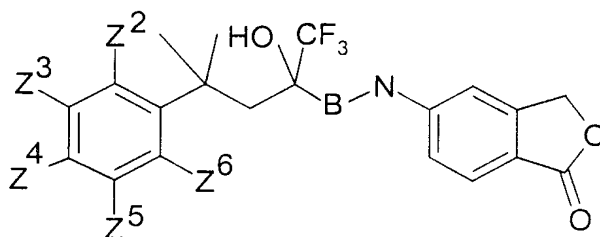
23. Verbindungen der allgemeinen Formel nach Anspruch 1, nämlich die Verbindungen



X <sup>n</sup> (≠H)	Z <sup>n</sup> (≠H)
X <sup>4</sup> = CH=CH <sub>2</sub>	
X <sup>6</sup> = CH=CH <sub>2</sub>	
X <sup>6</sup> = C(OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )=CH <sub>2</sub>	
X <sup>6</sup> = C≡C-CH <sub>2</sub> OH	
X <sup>6</sup> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	
X <sup>6</sup> = 	
X <sub>6</sub> = C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> (p-)	

	$Z^3 = \text{CH}=\text{CH}_2$
	$Z^3 = \text{C}_2\text{H}_5$
	$Z^3 = \text{COCH}_3$
	$Z^3 = \text{CN}$
	$Z^4 = \text{CH}=\text{CH}_2$
	$Z^4 = \text{COCH}_3$

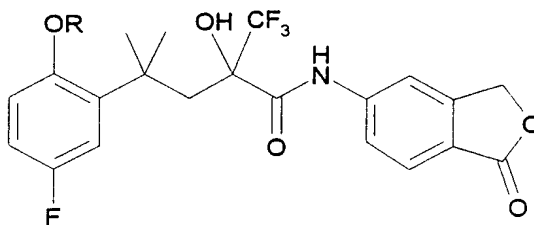
24. Verbindungen der allgemeinen Formel nach Anspruch 1, nämlich die Verbindungen



<b>B</b>	<b>Z<sup>n</sup></b> (≠H)	<b>Isomerie</b>
C=O	$Z^2 = \text{OH}$	
C=O	$Z^4 = \text{OH}$	
C=O	$Z^2 = Z^5 = \text{OH}$	
C=O	$Z^2 = \text{OH}, Z^5 = \text{CH}_3$	Racemat
C=O	$Z^2 = \text{OH}, Z^5 = \text{CH}_3$	(+)-Form
C=O	$Z^2 = \text{OH}, Z^5 = \text{CH}_3$	(-)-Form
C=O	$Z^2 = \text{OH}, Z^4 = \text{F}$	

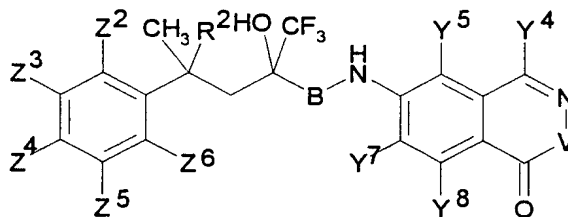
C=O	$Z^2 = \text{OH}, Z^5 = \text{F}$	
C=O	$Z^4 = \text{OH}, Z^2 = \text{F}$	
C=O	$Z^2 = \text{OH}, Z^5 = \text{Cl}$	
CH <sub>2</sub>	$Z^2 = \text{OH}, Z^5 = \text{F}$	Racemat
CH <sub>2</sub>	$Z^2 = \text{OH}, Z^5 = \text{F}$	(+)-Form
CH <sub>2</sub>	$Z^2 = \text{OH}, Z^5 = \text{F}$	(-)-Form
C=O	$Z^2 = \text{OH}, Z^4 = \text{Br}$	Racemat
C=O	$Z^3 = \text{NO}_2, Z^4 = \text{OH}$	Racemat
C=O	$Z^3 = \text{Cl}, Z^4 = \text{OH}$	Racemat
C=O	$Z^3 = \text{Br}, Z^4 = \text{OH}$	Racemat

25. Verbindungen der allgemeinen Formel nach Anspruch 1, nämlich die Verbindungen



R	Isomerie
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Racemat
CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	Racemat
CH <sub>2</sub> CH≡CH <sub>2</sub>	Racemat
CH <sub>2</sub> CN	Racemat
CH <sub>2</sub> COOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	Racemat
CH <sub>2</sub> COOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	(-)-Form
CH <sub>2</sub> COOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	(+)-Form

26. Verbindungen der allgemeinen Formel nach Anspruch 1, nämlich die Verbindungen



$R^2$	V	$Z^n$ ( $\neq H$ )	B	$Y^n$ ( $\neq H$ )	Isomerie
H	O		C=O	$Y^4 = CH_3$	Racemat
H	O		C=O	$Y^4 = C_2H_5$	Racemat
CH <sub>3</sub>	O		C=O	$Y^4 = CH_3$	(+)-Form
CH <sub>3</sub>	O		C=O	$Y^4 = CH_3$	(-)-Form
CH <sub>3</sub>	O		C=O	$Y^4 = C_2H_5$	Racemat
CH <sub>3</sub>	O		C=O	$Y^4 = C_2H_5$	(+)-Form
CH <sub>3</sub>	O		C=O	$Y^4 = C_2H_5$	(-)-Form

$R^2$	V	$Z^n$ ( $\neq H$ )	B	$Y^n$ ( $\neq H$ )	Isomerie
CH <sub>3</sub>	O	$Z^2 = OCH_3$	C=O	$Y^4 = CH_3$	Racemat
CH <sub>3</sub>	O	$Z^2 = OCH_3$	C=O	$Y^4 = CH_3$	(-)-Form
CH <sub>3</sub>	O	$Z^2 = OCH_3$	C=O	$Y^4 = CH_3$	(+)-Form
CH <sub>3</sub>	O	$Z^2 = OCH_3$	C=O	$Y^4 = C_2H_5$	Racemat
CH <sub>3</sub>	O	$Z^2 = OCH_3$	C=O	$Y^4 = C_2H_5$	(+)-Form
CH <sub>3</sub>	O	$Z^2 = OCH_3$	C=O	$Y^4 = C_2H_5$	(-)-Form
CH <sub>3</sub>	O	$Z^2 = OCH_3, Z^5 = F$	C=O	$Y^4 = CH_3$	Racemat
CH <sub>3</sub>	O	$Z^2 = OCH_3, Z^5 = F$	C=O	$Y^4 = CH_3$	(+)-Form

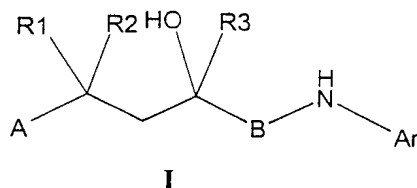
CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>5</sup> = F	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	(-)-Form
CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>5</sup> = F	C=O	Y <sup>4</sup> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Racemat
CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>5</sup> = F	C=O	Y <sup>4</sup> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(-)-Form
CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>5</sup> = F	C=O	Y <sup>4</sup> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(+)-Form
CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>5</sup> = Cl	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	Racemat
CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>5</sup> = Cl	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	(+)-Form
CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>5</sup> = Cl	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	(-)-Form
CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>4</sup> = Br	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	Racemat
CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>4</sup> = Br	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	(+)-Form
CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>4</sup> = Br	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	(-)-Form
CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	Racemat
CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	C=O	Y <sup>4</sup> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Racemat
CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	C=O	Y <sup>4</sup> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(-)-Form
CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	C=O	Y <sup>4</sup> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(+)-Form
CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>4</sup> = F	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	Racemat
CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>4</sup> = Br	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	Racemat
CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>4</sup> = Br	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	(-)-Form
CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>4</sup> = Br	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	(+)-Form
CH <sub>3</sub>	O		C=O	Y <sup>4</sup> = CF <sub>3</sub>	
CH <sub>3</sub>	NH		C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	
CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>		C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	
CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OH, Z <sup>5</sup> = F	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	Racemat
CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OH, Z <sup>5</sup> = F	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	(+)-Form
CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OH, Z <sup>5</sup> = F	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	(-)-Form
CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>2</sup> = OH, Z <sup>4</sup> = Br	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	Racemat

CH <sub>3</sub>	O	Z <sup>3</sup> = NO <sub>2</sub> , Z <sup>4</sup> = OCH <sub>3</sub>	C=O	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	Racemat
H	O		CH <sub>2</sub>	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	Racemat
CH <sub>3</sub>	O		CH <sub>2</sub>	Y <sup>4</sup> = CH <sub>3</sub>	Racemat
CH <sub>3</sub>	O		CH <sub>2</sub>	Y <sup>4</sup> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Racemat

27. Pharmazeutische Präparate, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

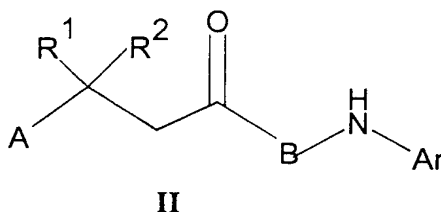
28. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten.

29. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

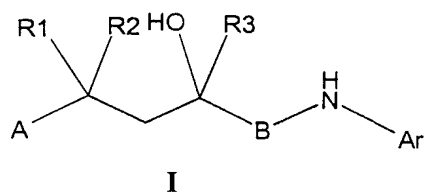
A, B, Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> sowie R<sup>3</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß eine Carbonylverbindung der allgemeinen Formel II



worin A, B, Ar, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die in Formel I angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>-SiR<sup>3</sup>, worin R<sup>3</sup> die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat, in Gegenwart eines Katalysators oder mit einer Alkylmetallverbindung, beispielsweise einem Grignard-Reagenz oder einem Lithiumalkyl, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I umgesetzt wird.

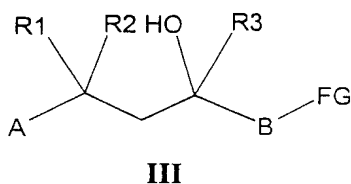
30. Verfahren nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß der Katalysator ein Fluorid-Salz oder ein Alkalicarbonat ist.

## 31. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

A, B, Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> sowie R<sup>3</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel III

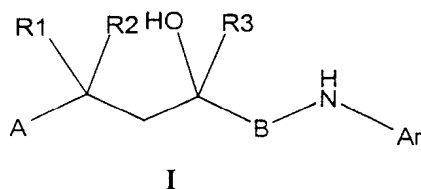


worin A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben und FG eine Fluchtgruppe bedeutet, mit einer Verbindung der Formel Ar-NH-R<sup>11</sup>, wobei R<sup>11</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Alkanoylgruppe bedeutet und Ar die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend der Rest R<sup>11</sup> abgespalten wird.

32. Verfahren nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, daß die Fluchtgruppe FG in der Verbindung der allgemeinen Formel III ein Chlor-, Brom- oder Iodat, ein Tosylat- oder Mesylatrest oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Perfluoralkylsulfonyloxyrest ist.

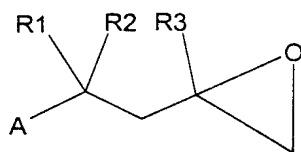
33. Verfahren nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der allgemeinen Formel III ein intermediär aus der entsprechenden Carbonsäure gebildetes Säurechlorid ist.

## 34. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

A, Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> sowie R<sup>3</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und B eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



IV

worin A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die in Formel I angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel Ar-NH-R<sup>11</sup>, wobei R<sup>11</sup> und Ar die in Anspruch 23 angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt und anschließend der Rest R<sup>11</sup> gegebenenfalls abgespalten wird.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 98/03242

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D249/18 A61K31/41 C07D271/12 C07D285/10 C07C235/26  
A61K31/16 C07D307/88 A61K31/365 C07D333/72 A61K31/38  
C07D311/76 C07D265/02 A61K31/535 C07D237/32 A61K31/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 253 503 A (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC) 20 January 1988 see page 4, line 27 - page 6, line 43; claims 1-6,8-11 ---	1-28, 31-33
A	EP 0 002 892 A (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) 11 July 1979 ---	1-34
A	EP 0 040 932 A (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) 2 December 1981 ---	1-34
A	EP 0 173 516 A (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 5 March 1986 ---	1-34
A	EP 0 253 500 A (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC) 20 January 1988 cited in the application see page 2, line 6 - line 7 -----	1-34

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 September 1998

Date of mailing of the international search report

14/10/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hartrampf, G

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/03242

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 253503	A	20-01-1988	DE 3775127 A JP 63030457 A	23-01-1992 09-02-1988
EP 2892	A	11-07-1979	AR 220163 A AT 874278 A AU 522716 B AU 4220078 A BG 31225 A CA 1123008 A CS 208112 B DD 139844 A DK 556978 A FI 783820 A,B, IE 49866 B JP 1599816 C JP 2023537 B JP 54095519 A US 4191775 A ZA 7806781 A	15-10-1980 15-07-1980 24-06-1982 21-06-1979 16-11-1981 04-05-1982 31-08-1981 23-01-1980 16-06-1979 16-06-1979 08-01-1986 31-01-1991 24-05-1990 28-07-1979 04-03-1980 28-11-1979
EP 40932	A	02-12-1981	AU 543459 B AU 7029581 A CA 1161850 A DK 219981 A FI 811547 A IE 51201 B JP 57011951 A PT 73079 B US 4386080 A ZA 8103099 A	18-04-1985 26-11-1981 07-02-1984 23-11-1981 23-11-1981 29-10-1986 21-01-1982 15-07-1982 31-05-1983 26-05-1982
EP 173516	A	05-03-1986	JP 1741466 C JP 4030955 B JP 61050977 A JP 1757194 C JP 4025955 B JP 61143371 A JP 1619196 C JP 2047989 B JP 61126061 A	15-03-1993 25-05-1992 13-03-1986 23-04-1993 06-05-1992 01-07-1986 30-09-1991 23-10-1990 13-06-1986

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

I. International Application No

PCT/EP 98/03242

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 173516 A		AT 123019 T	15-06-1995
		AU 579398 B	24-11-1988
		AU 4646285 A	27-03-1986
		CA 1261835 A	26-09-1989
		DE 3587671 D	13-01-1994
		DE 3587671 T	21-04-1994
		DE 3588025 D	29-06-1995
		DE 3588025 T	19-10-1995
		DK 375385 A	21-02-1986
		EP 0463638 A	02-01-1992
		FI 853178 A,B	21-02-1986
		IE 64552 B	23-08-1995
		IE 74959 B	13-08-1997
		PT 80986 B	22-01-1988
		SI 8511321 A	30-04-1996
		SI 8711447 A	31-08-1996
		US 4847275 A	11-07-1989
		US 5459134 A	17-10-1995
		US 4939141 A	03-07-1990
		US 4780469 A	25-10-1988
		US 5446058 A	29-08-1995
EP 253500 A	20-01-1988	JP 63030458 A	09-02-1988
		US 4880839 A	14-11-1989

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03242

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D249/18 A61K31/41 C07D271/12 C07D285/10 C07C235/26  
A61K31/16 C07D307/88 A61K31/365 C07D333/72 A61K31/38  
C07D311/76 C07D265/02 A61K31/535 C07D237/32 A61K31/50

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 253 503 A (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC) 20. Januar 1988 siehe Seite 4, Zeile 27 - Seite 6, Zeile 43; Ansprüche 1-6, 8-11 ---	1-28, 31-33
A	EP 0 002 892 A (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) 11. Juli 1979 ---	1-34
A	EP 0 040 932 A (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) 2. Dezember 1981 ---	1-34
A	EP 0 173 516 A (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 5. März 1986 ---	1-34
A	EP 0 253 500 A (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC) 20. Januar 1988 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 2, Zeile 6 - Zeile 7 -----	1-34

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. September 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

14/10/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 4  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hartrampf, G

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

ationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03242

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 253503	A	20-01-1988	DE	3775127 A	23-01-1992
			JP	63030457 A	09-02-1988
EP 2892	A	11-07-1979	AR	220163 A	15-10-1980
			AT	874278 A	15-07-1980
			AU	522716 B	24-06-1982
			AU	4220078 A	21-06-1979
			BG	31225 A	16-11-1981
			CA	1123008 A	04-05-1982
			CS	208112 B	31-08-1981
			DD	139844 A	23-01-1980
			DK	556978 A	16-06-1979
			FI	783820 A,B,	16-06-1979
			IE	49866 B	08-01-1986
			JP	1599816 C	31-01-1991
			JP	2023537 B	24-05-1990
			JP	54095519 A	28-07-1979
			US	4191775 A	04-03-1980
			ZA	7806781 A	28-11-1979
EP 40932	A	02-12-1981	AU	543459 B	18-04-1985
			AU	7029581 A	26-11-1981
			CA	1161850 A	07-02-1984
			DK	219981 A	23-11-1981
			FI	811547 A	23-11-1981
			IE	51201 B	29-10-1986
			JP	57011951 A	21-01-1982
			PT	73079 B	15-07-1982
			US	4386080 A	31-05-1983
			ZA	8103099 A	26-05-1982
EP 173516	A	05-03-1986	JP	1741466 C	15-03-1993
			JP	4030955 B	25-05-1992
			JP	61050977 A	13-03-1986
			JP	1757194 C	23-04-1993
			JP	4025955 B	06-05-1992
			JP	61143371 A	01-07-1986
			JP	1619196 C	30-09-1991
			JP	2047989 B	23-10-1990
			JP	61126061 A	13-06-1986

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03242

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 173516 A		AT 123019 T	15-06-1995
		AU 579398 B	24-11-1988
		AU 4646285 A	27-03-1986
		CA 1261835 A	26-09-1989
		DE 3587671 D	13-01-1994
		DE 3587671 T	21-04-1994
		DE 3588025 D	29-06-1995
		DE 3588025 T	19-10-1995
		DK 375385 A	21-02-1986
		EP 0463638 A	02-01-1992
		FI 853178 A,B	21-02-1986
		IE 64552 B	23-08-1995
		IE 74959 B	13-08-1997
		PT 80986 B	22-01-1988
		SI 8511321 A	30-04-1996
		SI 8711447 A	31-08-1996
		US 4847275 A	11-07-1989
		US 5459134 A	17-10-1995
		US 4939141 A	03-07-1990
		US 4780469 A	25-10-1988
		US 5446058 A	29-08-1995
EP 253500 A	20-01-1988	JP 63030458 A	09-02-1988
		US 4880839 A	14-11-1989